

**DESARROLLO DE UN PROCESO CONTINUO PARA MEDICAMENTOS
ANTIINFLAMATORIOS CON INGREDIENTES ACTIVOS DE BAJA
SOLUBILIDAD QUE GARANTICEN MAYOR EFICACIA Y MEJOR
SOLUBILIDAD EN EXCIPIENTES POLIMÉRICOS**

Tesis Doctoral

Presentada por:

M.Sc. Laura Restrepo Uribe

Presentada al
Comité de Doctorado en Ingeniería
Universidad EAFIT

Tutora:
María del Pilar Noriega Escobar. Ph.D.

Universidad EAFIT
Instituto de Capacitación e Investigación del Plástico y del Caucho – ICIPC
Medellín, Colombia

Octubre de 2019

DESARROLLO DE UN PROCESO CONTINUO PARA MEDICAMENTOS ANTIINFLAMATORIOS CON INGREDIENTES ACTIVOS DE BAJA SOLUBILIDAD QUE GARANTICEN MAYOR EFICACIA Y MEJOR SOLUBILIDAD EN EXCIPIENTES POLIMÉRICOS

Resumen

La disolución de un ingrediente activo farmacéutico (API por sus siglas en inglés: Active Pharmaceutical Ingredient) en un fundido polimérico juega un papel muy importante en el diseño, desarrollo y manufactura de medicamentos que usan polímeros como excipientes. La disolución del API es difícil de predecir, sin embargo, la comprensión de dicho fenómeno es esencial para el diseño de equipos de procesamiento, por ejemplo, la determinación de las condiciones de operación en la extrusión (temperatura, velocidad de rotación de los husillos, configuración o geometría de los husillos, factor de llenado de la extrusora, entre otras) y la caracterización de las propiedades fisicoquímicas de los materiales necesaria para la selección de los sistemas de API-excipientes poliméricos. Los parámetros mencionados son importantes porque determinan la ventana de operación del proceso, como extrusión farmacéutica o extrusión por fusión en caliente (HME por sus siglas en inglés: Hot Melt Extrusion), proceso que ha crecido en la industria farmacéutica y de la salud, ya que puede ser aplicado para obtener diferentes perfiles de disolución de medicamentos [1], incrementar la biodisponibilidad del API [2], operar en modo continuo sin el uso de solventes y poder ser implementado para el desarrollo de diferentes sistemas de liberación de fármacos, tales como, los pellets, gránulos, tabletas, cápsulas blandas y duras, insertos oftálmicos, supositorios, endoprótesis vasculares (stents), y parches transdérmicos y transmucosos [3] [4].

HME puede ser empleado para el desarrollo de nuevos medicamentos con biodisponibilidad mejorada, ya que incrementa la solubilidad de los ingredientes activos poco solubles en agua, al disolverlos en excipientes poliméricos solubles en agua o hidrofílicos, en una combinación de excipientes poliméricos hidrofílicos e hidrofóbicos, o en excipientes poliméricos anfifílicos. Sin embargo, la aplicación de HME está limitada a dos problemas técnicos: (1) el API o los excipientes poliméricos pueden degradarse a las altas temperaturas de procesamiento de los polímeros. Para evitar este problema y obtener una dispersión sólida homogénea y estable, el proceso de HME debe ser llevado a cabo bajo condiciones de extrusión mejoradas, (la temperatura de proceso, configuración o geometría de los husillos, velocidad de rotación de los husillos, entre otras) para evitar la degradación del API o excipiente polimérico y lograr la disolución del API en el excipiente polimérico, y (2) la estabilidad fisicoquímica del extruido durante su vida útil.

El objetivo general de la investigación fue desarrollar un proceso continuo de extrusión farmacéutica para un medicamento antiinflamatorio, con un ingrediente activo de baja solubilidad, que garantizara una mayor eficacia in vitro del medicamento y una mejor solubilidad del ingrediente activo en excipientes poliméricos. Con este fin, la pregunta de investigación fue ¿Cómo se afecta la disolución de un ingrediente activo antiinflamatorio de baja solubilidad con dos excipientes poliméricos, al variar la configuración de los husillos y los parámetros de procesamiento, de tal manera que se garantice una mayor eficacia in vitro del medicamento y una mejor solubilidad del ingrediente activo en los excipientes?

Se implementó una metodología por etapas, principalmente cuantitativa, así como de método científico para responder a la pregunta de investigación. En cada etapa se usaron técnicas de caracterización y se eliminaron muestras que no cumplieron los criterios establecidos de cada etapa. Para las formulaciones farmacéuticas, se empleó el ingrediente activo antiinflamatorio, Ketoprofeno (KTO), y una combinación de Soluplus® y Kollidon® SR como excipientes poliméricos, se procesaron por medio de una extrusora doble husillo, Leistritz Nano 16, siguiendo un diseño de experimentos (DoE) en el que se determinaron 3 temperaturas de masa fundida, tres velocidades de rotación de los husillos, y tres factores de llenado. El DoE se corrió con dos configuraciones de los husillos. Las muestras se caracterizaron por Prueba de Película Delgada o Film Casting, Calorimetría Diferencia de Barrido (DSC), Análisis Termogravimétrico (TGA), Microscopía Óptica y de Luz Polarizada, Microscopía de Placa Caliente, Difracción de Rayos X (XRD), Microscopía Electrónica de Barrido (SEM), Cromatografía Líquida de Alta Eficacia (HPLC), y se determinaron los Perfiles de Disolución siguiendo los parámetros de la Monografía USP 41 específica de KTO. Como técnica de verificación se usó Resonancia Magnética Nuclear en estado sólido (ss-NMR).

Los resultados de DSC y XRD mostraron una solución sólida amorfa, con una sola temperatura de transición vítrea (T_g) alrededor de los 33°C. La solución sólida amorfa indica que el KTO se encuentra molecularmente disperso en la matriz polimérica de Soluplus® y Kollidon® SR y que se encuentra en estado amorfo. La caracterización por perfil de disolución mostró una liberación extendida de KTO donde se cumplió con los rangos establecidos en la Monografía USP 41: entre el 10 y el 25% en la primera hora, entre el 55 y 80% en la cuarta hora y más del 80% de liberación en la octava hora. La caracterización por ss-NMR indicó que el KTO podría interactuar con los excipientes poliméricos por medio de puentes de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals. Las fuerzas de Van der Waals podrían originarse entre el grupo metilo de KTO, cargado parcialmente positivo, con moléculas cargadas parcialmente negativas de los excipientes poliméricos. El KTO también podría interactuar con los excipientes poliméricos por medio del grupo carboxilo creando puentes de hidrógeno entre el OH de KTO con un oxígeno de los excipientes, o entre el oxígeno del KTO y un grupo OH de los excipientes poliméricos. Adicionalmente, se realizó un análisis estadístico para determinar cómo las condiciones de procesamiento afectaban el perfil de liberación de KTO, donde se encontró una ventana óptima de procesamiento para cada configuración de husillo.

Se concluyó que HME es la tecnología adecuada para ser utilizada con excipientes poliméricos hidrofílicos, hidrofóbicos y anfifílicos para el procesamiento de medicamentos de liberación extendida de KTO, de tal manera que se lograra una mayor eficacia in vitro del medicamento y una mejor solubilidad del API en los excipientes poliméricos

Tabla de Contenido

Resumen	II
Tabla de Contenido.....	IV
Lista de Figuras	V
Lista de Tablas	VIII
Lista de Ecuaciones.....	IX
Lista de Abreviaturas y Símbolos.....	XI
Agradecimientos	XIV
Dedicatoria.....	XV
Publicaciones.....	XVI
1 CAPÍTULO 1: ESTADO DEL ARTE	1
1.1 Generalidades	1
1.2 Hot Melt Extrusion (HME) y Dispersiones Sólidas.....	1
1.3 Disolución de partículas de API en un polímero fundido	7
1.4 Bioequivalencia in vitro	16
1.5 Antecedentes.....	19
1.6 Propósito del trabajo.....	20
2 CAPÍTULO 2: MATERIALES Y MÉTODOS	22
2.1 Materiales	22
2.2 Metodología.....	24
3 CAPÍTULO 3: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	32
3.1 Caracterización de Ketoprofeno y excipientes poliméricos empleados	32
3.2 Estudio de la influencia de las condiciones de proceso y configuración de husillo en el proceso de HME sobre el perfil de disolución del ingrediente activo	42
3.2.1 Análisis estadístico de los resultados.....	60
3.2.1.1 Optimización del proceso de HME	68
3.3 Análisis de la interacción entre KTO y los excipientes poliméricos.....	69
4 CAPÍTULO 4: CONCLUSIONES.....	79
5 CAPÍTULO 5: RECOMENDACIONES Y TRABAJOS FUTUROS	81
Referencias.....	82

Lista de Figuras

Figura 1: Dispersiones sólidas obtenidas por HME. A: amorfo, C: cristalino, Tg: temperatura de transición vítrea, Mp: punto de fusión, [16].	2
Figura 2: Mezcla dispersiva y distributiva, [21].	3
Figura 3: Diagrama estructural del proceso de elaboración de compuestos poliméricos, [21].	4
Figura 4: Diagrama estructural del proceso farmacéutico de HME, [21].	4
Figura 5: Representación esquemática de los cambios en morfología del sistema API – excipiente(s) polimérico(s) en el proceso de formación de soluciones sólidas para el Caso I de HME, [21].	5
Figura 6: Representación esquemática de los cambios morfológicos del API en el excipiente poliméricos para el Caso II de HME, [21].	6
Figura 7: Ilustración de la Ecuación de Noyes-Whitney para el caso de API-Excipiente Polimérico	8
Figura 8: Elementos de amasado en la mezcla distributiva y dispersiva, [32].	9
Figura 9: Representación esquemática de la viscosidad y evolución de la morfología con respecto al tiempo de disolución para la disolución de un API en un excipiente polimérico fundido.	11
Figura 10: Diagrama de fase de la disolución de acetaminofén en PEO con diferentes porcentajes del API, [1].	12
Figura 11: Perfil de liberación. A: Muestras binarias de Ketoprofeno-Eudragit® E. B: Muestras ternarias de ketorpofeno-Eudragit® E-PVP, ketoprofeno-Eudragit® E-PVPVA, y ketoprofeno-Eudragit® E-HPMC. [38].	13
Figura 12: Perfiles de liberación de muestras preparadas por DC (línea punteada) y HME (línea continua) con diferentes porcentajes de KTO [39].	14
Figura 13: Difractograma XRD. A: Ketoprofeno. B: ketrprofeno-SBE7-β-CD (1:1). C: mezclas físicas. D: Molienda. E: liofilización. F: tratamiento térmico a 100°C por 6h. G: HME [40].	15
Figura 14: Perfil de liberación de KTO puro y 1:1 ketrprofeno-SBE7-β-CD [40]	15
Figura 15: comparación de los perfiles de liberación de KTO con diferentes polímeros [41]	15
Figura 16: Perfil de liberación de KTO con diferentes tamaños de pellets [7].	16
Figura 17: Estructura química del Soluplus®, [50]	23
Figura 18: Estructura química del Kollidon® SR, [28].	23
Figura 19: Estructura química del Ketoprofeno (KTO), [60]	23
Figura 20: Metodología empleada en el proyecto de investigación	24
Figura 21: Imágenes de un cristal en la película de KTO.	33
Figura 22: Termograma de la película delgada de KTO. Seguimiento a 1 y 4 semanas.	34
Figura 23: Microscopía óptica de Luz polarizada de la película delgada de Soluplus®	34
Figura 24: Termograma de la película delgada de Soluplus®. Seguimiento a 1 y 4 semanas.	34
Figura 25: Microscopía óptica de Luz polarizada de la película delgada de Kollidon® SR	35
Figura 26: Termograma de la película delgada de Kollidon® SR. Seguimiento a 1 y 4 semanas.	35
Figura 27: Microscopía óptica de Luz polarizada de la película delgada de 35KTO-33Solu-32SR.	36
Figura 28: Termograma de la película delgada de 35KTO-33Solu-32SR. Seguimiento a 1 y 4 semanas	36
Figura 29: Caracterización térmica del Ketoprofeno. A: termograma del primer calentamiento en el DSC. B: TGA.	37
Figura 30: Caracterización térmica de Soluplus®. A: Termograma del primer calentamiento en el DSC. B: Termograma del segundo calentamiento en el DSC. C: TGA.	38
Figura 31: Caracterización térmica de Kollidon® SR. A: Termograma del primer calentamiento en el DSC. B: Termograma del segundo calentamiento en el DSC. C: TGA.	38
Figura 32: Caracterización térmica de las mezclas físicas (PM) por medio del primer calentamiento en el DSC	39
Figura 33: Microscopía de placa caliente de Ketoprofeno	39

Figura 34: Microscopía de placa caliente de Soluplus®	40
Figura 35: Microscopía de placa caliente de Kollidon® SR	40
Figura 36: Microscopía de placa caliente de la mezcla física de 35% KTO, 33% Soluplus® y 32% Kollidon® SR	40
Figura 37: Difractograma XRD de los materiales puros.....	41
Figura 38: TGA isotérmico de los materiales puros y la mezcla física. KTO 10 minutos a 140°C. Soluplus 10 minutos a 180°C. Kollidon SR 10 minutos a 180°C. Mezcla física (PM) 35KTO-33Solu-32SR 10 minutos a 140°C	42
Figura 39: Configuraciones de husillos empleadas en HME	43
Figura 40: Proceso de HME de las muestras con 35% KTO, 33% Soluplus® y 32% Kollidon® SR desarrolladas con configuración de husillos 1.1. A: Torque, presión y temperatura de masa fundida de 115°C. B: Torque, presión y temperatura de masa fundida de 120°C. C: Torque, presión y temperatura de masa fundida de 125°C. TM: temperatura de masa fundida, M: torque. P: Presión	44
Figura 41: Termogramas de las muestras con 35% KTO, 33% Soluplus®, 32% Kollidon® SR procesadas por HME con la configuración de husillo 1.1. A: Primer calentamiento de muestras con temperatura de masa fundida de 115°C. B: Segundo calentamiento de muestras con temperatura de masa fundida de 115°C. C: Primer calentamiento de muestras con temperatura de masa fundida de 120°C. D: Segundo calentamiento de muestras con temperatura de masa fundida de 120°C. E: Primer calentamiento de muestras con temperatura de masa fundida de 125°C. F: Segundo calentamiento de muestras con temperatura de masa fundida de 125°C	47
Figura 42: Termograma de muestras de Soluplus® y Kollidon® SR con diferentes proporciones procesadas con Mezclador Interno o Discontinuo a 120°C y 100 rpm, analizadas en el DSC. A: Primer calentamiento. B: Segundo Calentamiento	48
Figura 43: Termogramas de muestras binarias de KTO-Soluplus® y KTO-Kollidon® SR procesadas por Mezclador Interno o discontinuo a 120°C y 100 rpm, analizadas en el DSC. A: Primer calentamiento. B: Segundo Calentamiento.....	48
Figura 44: Difracción de Rayos X de las muestras procesadas por HME con la configuración de husillos 1.1.	49
Figura 45: Imágenes de microscopía de placa caliente de la muestra 35KTO-33SOLU-32SR-T1150-100RPM-AS42-FF50-C1.1 procesada con la configuración de husillo 1.1	49
Figura 46: Microscopía electrónica SEM. A: muestra procesada por HME en extrusora doble husillo (35KTO-33SOLU-32SR-T115-100RPM-AS42-FF50-C1.1) B: Muestra procesada por mezclador interno o discontinuo (35KTO-33SOLU-32SR-T120-100RPM)	49
Figura 47: Perfiles de liberación de las muestras preparadas por HME con la configuración de husillos 1.1.	51
Figura 48: Proceso de HME de las muestras con 35% KTO, 33% Soluplus® y 32% Kollidon® SR desarrolladas con configuración de husillos 1.5. A: Torque, presión y temperatura de masa fundida de 115°C. B: Torque, presión y temperatura de masa fundida de 120°C. C: Torque, presión y temperatura de masa fundida de 125°C. M: torque. TM: temperatura de masa fundida. P: Presión	54
Figura 49: Termogramas de las muestras con 35% KTO, 33% Soluplus®, 32% Kollidon® SR procesadas por HME con la configuración de husillo 1.5. A: Primer calentamiento de muestras con temperatura de masa fundida de 115°C. B: Segundo calentamiento de muestras con temperatura de masa fundida de 115°C. C: Primer calentamiento de muestras con temperatura de masa fundida de 120°C. D: Segundo calentamiento de muestras con temperatura de masa fundida de 120°C. E: Primer calentamiento de muestras con temperatura de masa fundida de 125°C. F: Segundo calentamiento de muestras con temperatura de masa fundida de 125°C	55
Figura 50: Difracción de Rayos X de las muestras procesadas por HME con la configuración de husillos 1.5.	56
Figura 51: Perfiles de liberación de las muestras procesadas por HME con la configuración de husillos 1.5.	58

Figura 52: Análisis preliminar de estabilidad por calorimetría de muestras procesadas por HME. A: Termograma del primer calentamiento en el DSC. B: Termograma del segundo calentamiento en el DSC.	60
Figura 53: Gráfica de las variables de respuesta pronosticadas vs. experimentales	63
Figura 54: Diagrama de Grace [79].	67
Figura 55: Superficie respuesta tridimensional con factor de llenado del 70% y configuración de husillos 1.5. A: Monografía 1h. B: Monografía 4h. C: Monografía 8h. D: Factor Diferencia f1. E: Factor Similitud f2.	67
Figura 56: Ventanas óptima de procesamiento donde se cumplen las restricciones de las respuestas planteadas	69
Figura 57: tiempos de contacto de los materiales puros. A Cambios de las intensidades de los picos de Soluplus® al variar el tiempo de contacto. B cinética de CP al variar el tiempo de contacto.	71
Figura 58: Espectro ^{13}C CP TOSS / MAS de ss-NMR de los materiales puros A: KTO. B: Soluplus® y C: Kollidon® SR. Los números incluidos corresponden al átomo de Carbono de la unidad estructural en la estructura química de cada material.	73
Figura 59: Espectro ^{13}C CP TOSS / MAS de ss-NMR de los excipientes poliméricos. PM: mezcla física. RT: mezclador interno o discontinuo	75
Figura 60: Espectro ^{13}C CP TOSS / MAS de ss-NMR de muestras procesadas por HME con la configuración de husillo 1.1.	75
Figura 61: Espectro ^{13}C CP TOSS / MAS de ss-NMR de una muestras procesadas por HME con la configuración de husillo 1.1, KTO, Soluplus® y Kollidon® SR.	76
Figura 62: Posibles interacciones entre KTO y los excipientes poliméricos Soluplus® y Kollidon® SR	78

Lista de Tablas

Tabla 1: Proporción de KTO y temperatura de las zonas de extrusión. La zona 1 se mantuvo a temperatura ambiente [38]	13
Tabla 2: Diseño de experimentos para el desarrollo de muestras por HME para cada una de las configuraciones de husillo.....	27
Tabla 3: Matriz del Diseño de Experimentos	30
Tabla 4: Estimación del parámetro de solubilidad de KTO	32
Tabla 5: Estimación del parámetro de solubilidad para Soluplus®	32
Tabla 6: Estimación de los parámetros de solubilidad para Kollidon® SR.....	32
Tabla 7: Perfiles de temperatura en extrusora doble husillo para procesamiento por HME	43
Tabla 8: Confirmación de fórmula de muestras procesadas por HME	45
Tabla 9: Valores de f1 (factor de diferencia) y f2 (factor de similitud) de las muestra procesadas por HME con la configuración de husillo 1.1 en comparación con los porcentajes establecidos en la Monografía USP 41.	52
Tabla 10: Promedio y desviación estándar de las variables medidas en el procesamiento de HME ..	53
Tabla 11: Valores de f1 (factor de diferencia) y f2 (factor de similitud) de las muestra procesadas por HME con la configuración de husillo 1.5 en comparación con los porcentajes establecidos en la Monografía USP 41.	58
Tabla 12: Valores de f1 (factor de diferencia) y f2 (factor de similitud) de las muestra procesadas por HME comparadas entre ellas con diferente configuración de husillo pero mismas condiciones de proceso.....	59
Tabla 13: Modelos evaluados para las 5 respuestas analizadas con el Software Design Expert 11. .	61
Tabla 14: Resultados ANOVA del modelo 2FI para la respuesta R1: Monografía 1h	64
Tabla 15: Resultados ANOVA del modelo 2FI para la respuesta R2: Monografía 4h	64
Tabla 16: Resultados ANOVA del modelo 2FI para la respuesta R3: Monografía 8h	65
Tabla 17: Resultados ANOVA del modelo 2FI para la respuesta R4: Factor Diferencia f1	65
Tabla 18: Resultados ANOVA del modelo 2FI para la respuesta R5: Factor Similitud f2.....	65
Tabla 19: Asignación de ¹³ C a los picos del espectro de ss-NMR en Ketoprofeno. Ver Figura 58 A. .	74
Tabla 20: Asignación de ¹³ C a los picos del espectro de ss-NMR en Soluplus®. Ver Figura 58 B.	74
Tabla 21: Asignación de ¹³ C a los picos del espectro de ss-NMR en Kollidon® SR. Ver Figura 58 C.	74

Lista de Ecuaciones

Ecuación 1	$\frac{dC}{dt} = \frac{D A (C_S - C)}{h V}$	7
Ecuación 2	$J = -D \frac{dC}{dx}$	8
Ecuación 3	$D = \frac{k T}{6 \pi \eta r}$	8
Ecuación 4	$\% \text{ Fill} = \frac{\text{Rate } 0.2777}{FV \left(\frac{\text{Run rpm}}{60} \right) SG 0.35}$	9
Ecuación 5	$\delta = \sqrt{\frac{\Delta E}{v}}$	10
Ecuación 6	$\delta^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2$	10
Ecuación 7	$f1 = \{ [\sum_{t=1}^n R_t - T_t] / [\sum_{t=1}^n R_t] \} 100$	18
Ecuación 8	$f2 = 50 \text{ Log} [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{0.5} 100 \}$	18
Ecuación 9	$\delta_d = \frac{\sum F_{di}}{v}$	25
Ecuación 10	$\delta_p = \frac{\sqrt{\sum F_{pi}^2}}{v}$	25
Ecuación 11	$\delta \delta_h = \frac{\sqrt{\sum F_{hi}}}{v}$	25
Ecuación 12	$\lambda = 2 d \sin \theta$	28
Ecuación 13	$R1 = 27.87 + 7.93A - 2.55B - 1.91C - 0.0667D - 6.62AB - 1.04AC + 0.783AD + 15.06BC + 3.48BD + 0.508CD$	61
Ecuación 14	$R2 = 74.83 + 9.91A + 2.17B - 2.78C + 5.48D - 3.05AB - 1.63AC - 3.01AD + 11.43BC + 0.358BD - 3.1CD$	61
Ecuación 15	$R3 = 88.70 + 5.23A + 2.72B - 0.4C + 2.16D - 4.02AB - 0.569AC - 2.6AD + 4.53BC - 1.43BD - 1.02CD$	61
Ecuación 16	$R4 = 12.39 + 4.0A - 1.58B - 1.42C + 0.167D - 0.25AB + 0.25AC + 1.67AD + 5.0BC + 2.42BD - 0.583CD$	61
Ecuación 17	$R5 = 52.0 - 8.25A + 3.75B + 2.5C - 0.667D + 0.312AB - 0.937AC - 1.42AD - 8.94BC - 4.42BD + 2.33CD$	61
Ecuación 18	<i>Monografía 1h = Configuración de husillo 1 - 966.74 + 17.24 * Temp. Masa Fundida + 6.25 * Vel. Rotación - 14.3 * Factor llenado - 0.13 * Temp. Masa Fundida * Vel. Rotación - 0.02 * Temp. Masa Fundida * Factor llenado + 0.15 * Vel. Rotación * Factor llenado Configuración de husillo 5 - 1087.2 + 17.56 * Temp. Masa Fundida + 6.94 * Vel. Rotación - 14.2 * Factor llenado - 0.13 * Temp. Masa Fundida * Vel. Rotación - 0.02 * Temp. Masa Fundida * Factor llenado + 0.15 * Vel. Rotación * Factor llenado</i>	62
Ecuación 19	<i>Monografía 4h = Configuración de husillo 1 - 547.68 + 11.24 * Temp. Masa Fundida + 0.65 * Vel. Rotación - 8.64 * Factor llenado - 0.061 * Temp. Masa Fundida * Vel. Rotación - 0.032 * Temp. Masa Fundida * Factor llenado + 0.114 * Vel. Rotación * Factor llenado Configuración de husillo 5 - 363.0 + 10.04 * Temp. Masa Fundida + 0.72 * Vel. Rotación - 9.26 * Factor llenado - 0.061 * Temp. Masa Fundida * Vel. Rotación - 0.032 * Temp. Masa Fundida * Factor llenado + 0.114 * Vel. Rotación * Factor llenado</i>	62
Ecuación 20	<i>Monografía 8h = Configuración de husillo 1 - 994.6 + 11.09 * Temp. Masa Fundida + 7.34 * Vel. Rotación - 3.56 * Factor llenado - 0.08 * Temp. Masa Fundida * Vel. Rotación - 0.011 * Temp. Masa Fundida * Factor llenado + 0.045 * Vel. Rotación * Factor llenado Configuración de husillo 5 - 821.75 + 10.05 * Temp. Masa Fundida + 7.05 *</i>	

<i>Vel. Rotación</i> – 3.76 * <i>Factor llenado</i> – 0.08 * <i>Temp. Masa Fundida</i> * <i>Vel. Rotación</i> – 0.011 * <i>Temp. Masa Fundida</i> * <i>Factor llenado</i> + 0.045 * <i>Vel. Rotación</i> * <i>Factor llenado</i>	62
Ecuación 21 <i>Factor Diferencia f1</i> = <i>Configuración de husillo 1</i> + 305.22 + 0.717 * <i>Temp. Masa Fundida</i> – 2.8 * <i>Vel. Rotación</i> – 6.18 * <i>Factor llenado</i> – 0.005 * <i>Temp. Masa Fundida</i> * <i>Vel. Rotación</i> + 0.005 * <i>Temp. Masa Fundida</i> * <i>Factor llenado</i> + 0.05 * <i>Vel. Rotación</i> * <i>Factor llenado</i> <i>Configuración de husillo 5</i> + 179.39 + 1.38 * <i>Temp. Masa Fundida</i> – 2.3 * <i>Vel. Rotación</i> – 6.3 * <i>Factor llenado</i> – 0.005 * <i>Temp. Masa Fundida</i> * <i>Vel. Rotación</i> + 0.005 * <i>Temp. Masa Fundida</i> * <i>Factor llenado</i> + 0.05 * <i>Vel. Rotación</i> * <i>Factor llenado</i>	62
Ecuación 22 <i>Factor Similitud f2</i> = <i>Configuración de husillo 1</i> – 516.54 – 0.93 * <i>Temp. Masa Fundida</i> + 5.43 * <i>Vel. Rotación</i> + 12.1 * <i>Factor llenado</i> + 0.006 * <i>Temp. Masa Fundida</i> * <i>Vel. Rotación</i> – 0.019 * <i>Temp. Masa Fundida</i> * <i>Factor llenado</i> – 0.089 * <i>Vel. Rotación</i> * <i>Factor llenado</i> <i>Configuración de husillo 5</i> – 380.71 – 1.5 * <i>Temp. Masa Fundida</i> + 4.55 * <i>Vel. Rotación</i> + 12.6 * <i>Factor llenado</i> + 0.006 * <i>Temp. Masa Fundida</i> * <i>Vel. Rotación</i> – 0.019 * <i>Temp. Masa Fundida</i> * <i>Factor llenado</i> – 0.089 * <i>Vel. Rotación</i> * <i>Factor llenado</i>	62
Ecuación 23: $\tau = \eta \gamma$	66
Ecuación 24 $\sigma_{\text{obs}} = \sigma_{\text{iso}} + \sigma_{\text{aniso}} (3 \cos^2 \alpha - 1)$	70

Lista de Abreviaturas y Símbolos

20FFB-40Solu-40SR	20% FFB, 40% Soluplus® y 40% Kollidon® SR
2FI	Modelos estadístico de interacción de 2 factores
35FFB-33Solu-32SR	35% FFB, 33% Soluplus® y 32% Kollidon® SR
35KTO-33Solu-32SR	35% Ketoprofeno, 33% Soluplus® y 32% Kollidon® SR
50FFB-25Solu-25SR	50% FFB, 25% Soluplus® y 25% Kollidon® SR
50KTO-50Solu	50% FFB y 50% Soluplus®
50KTO-50SR	50% FFB y 50% Kollidon® SR
50Solu-50SR	50% Soluplus® y 50% Kollidon® SR
A	Área
ANOVA	Análisis de varianza
API	Ingrediente Activo Farmacéutico
BSC	Sistema de Clasificación Biofarmacéutico
C	Concentración de la fase sólida
Conf. 1.1	Configuración de husillo 1.1
Conf. 1.5	Configuración de husillo 1.5
co-TSE	Extrusión doble husillo corrotante
Cp	Calor específico
CP	Cross Polarization o Polarización Cruzada (secuencia de pulsos empleada en ss-NMR)
CP TOSS / MAS	Cross Polarization Total Suppression of Spinning Sidebands / Magic Angle Spinning (secuencia de pulsos empleada en ss-NMR)
Cs	Solubilidad de saturación
d	distancia entre las capas del cristal
D	Coeficiente de Difusión
DC	Compresión Directa
DMF	Dimetilformamida
DoE	Diseño de Experimentos
DSC	Calorimetría Diferencia de Barrido
EVA	Etilvinilacetato
f1	Factor de diferencia
f2	Factor de similitud
FDA	Food and Drug Administration o Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos
FF	Factor de llenado
FFB	Fenofibrato
FID	“Free Induction Decay” en la técnica de ss-NMR
FV	Volumen libre de la extrusora
h	Capa límite de interfaz sólido-fundido
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HME	Hot Melt Extrusion o Extrusión por Fusión en Caliente
HPC	Hidroxipropilcelulosa
HPMC	Hidroxipropilmetilcelulosa
ICIPC	Instituto de Capacitación e Investigación del Plástico y del Caucho
J	Flujo difusivo
k	Constante de Boltzman
KTO	Ketoprofeno
LDL	Lipoproteínas de baja densidad

M	Torque
MAS	Magic Angle Spinning (secuencia de pulsos empleada en ss-NMR)
NMR	Resonancia Magnética Nuclear
NSAID	Medicamento antiinflamatorio no esteroideo
P	Presión
PC	Primer calentamiento del DSC
PEG	Polietilenglicol
PEO	Óxido de Polietileno
PLA	Ácido Poliláctico
PLGA	Ácido Poliláctico-co-Glicólico
PM	Mezcla física
PPI	Polymer Processing Institute
PVA	Polivinil Acetato
PVCL	Polivinil Caprolactama
PVP	Polivinilpirrolidona
PVPVA	Polivinilpirrolidona-co-vinil acetato
r	Radio de una partícula esférica
RPM	Revolución por minuto
RT	Reometría de torque o mezclador interno o discontinuo
SC	Segundo calentamiento del DSC
SEM	Microscopía Electrónica de Barrido
SG	Gravedad específica de los sólidos
Solu	Soluplus®
SR	Kollidon® SR
ss-NMR	Resonancia Magnética Nuclear en estado sólido
T	Temperatura
Tg	Temperatura de transición vítrea
TGA	Análisis Termogravimétrico
THF	Tetrahidrofurano
Tm	Temperatura de fusión
TM	Temperatura de masa fundida
TOSS	Total Suppression of Spinning Sidebands (secuencia de pulsos empleada en ss-NMR)
TSE	Twin Screw Extrusion o Extrusión doble husillo
USP	Farmacopea de los Estados Unidos
V	Volumen
x	Posición
XRD	Difracción de Rayos X
α	Dependencia angular del desplazamiento químico con respecto al campo magnético aplicado en MNR
δ	Parámetro de solubilidad
δd	Parámetro de solubilidad por contribución de las fuerzas de dispersión
ΔE	Cambio de la energía interna
ΔE_d	Cambio de la energía interna por fuerzas de dispersión
ΔE_h	Cambio de la energía interna por enlaces de hidrógeno
ΔE_p	Cambio de la energía interna por interacciones dipolares permanentes
δh	Parámetro de solubilidad por contribución de los puentes de hidrógeno
δp	Parámetro de solubilidad por contribución de las fuerzas polares
η	Viscosidad
θ	Ángulo específico de difracción
λ	Longitud de onda de los Rayos X

Π	P_i
σ_{aniso}	Magnitud del componente anisotrópico en NMR
σ_{iso}	Magnitud del componente isotrópico observada en solución NMR
σ_{obs}	Desplazamiento químico observado en ss-NMR
τ	Esfuerzo

Agradecimientos

Son muchas las personas que han contribuido al proceso y conclusión de este trabajo. En primer lugar quiero agradecer a la Dra. María del Pilar Noriega Escobar, tutora de este trabajo de doctorado y mentora desde hace casi 6 años.

Gracias a todos los profesionales del Instituto de Capacitación e Investigación del Plástico y del Caucho (ICIPC) por su constante apoyo y ayuda no solo en este trabajo de investigación, sino también en todos los retos vividos diariamente, y al ICIPC como institución por el apoyo económico incondicional que hizo posible el cumplimiento y feliz término de este proyecto.

Gracias a BASF, The Chemical Company, por la donación de los excipientes poliméricos y a Charlie Martin de Leistritz Extrusion, Somerville, NJ por el préstamo y posterior donación de la extrusora farmacéutica doble husillo, Nano 16, sin los cuales no hubiera sido posible desarrollar el proyecto.

Gracias al Prof. Dr. Costas G. Gogos y al Dr. Nikolaos Ioannidis del Polymer Processing Institute – PPI, Newark, NJ por su valioso apoyo y al Dr. Juan Carlos Poveda del Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear (NMR) de la Universidad Industrial de Santander por su asesoría en la técnica de NMR en estado sólido.

Agradecimiento a Colciencias por el apoyo financiero a los proyectos número 156-2016, 240-2016 y 669-2019, a Ruta N por el apoyo financiero al proyecto número C-0021-18, a la Universidad EAFIT por la beca de doctorado del 50% en la matrícula y al ICIPC por el apoyo financiero, en infraestructura y servicios de laboratorio que hicieron posible los análisis y resultados presentados.

Agradezco de corazón a mis padres por su apoyo incondicional y ánimo contante que he recibido de ellos en todos los momentos de mi vida.

Ha sido un privilegio poder contar con la guía, apoyo y ayuda de todas las personas que de una u otra manera jugaron un papel importante en el cumplimiento de este Doctorado en Ingeniería.

Dedicatoria

A mis padres por estar siempre a mi lado cuando más los necesito, por mostrarme en cada momento su apoyo incondicional y el interés para que persiga y cumpla mis sueños. Son para mí la base fundamental de mi vida pues ellos me han sabido guiar, levantar y sostener en los momentos que lo he necesitado. Gracias por mostrarme que todo lo que me propongo lo puedo cumplir con el esfuerzo y dedicación que se requiere.

Publicaciones

Patentes de invención:

- Estrada Ramírez, O. A.; **Restrepo Uribe, L.**; Noriega Escobar, M. P.; Muñoz Durango, K.; Álvarez Ramírez, C. M.; Mazo Rivas, J. C.; Penagos Vélez, L. (2018). Dietary supplement derived from natural products by hot melt extrusion (HME) processing. United State Patent US 2018/0271928 A1.
- Estrada Ramírez, O. A.; **Restrepo Uribe, L.**; Noriega Escobar, M. P.; Muñoz Durango, K.; Álvarez Ramírez, C. M.; Mazo Rivas, J. C.; Penagos Vélez, L. (2018). Dietary supplement derived from natural products by hot melt extrusion (HME) processing. International Application under the Patent Cooperation Treaty (PCT) WO 2018/172998 A1
- Noriega Escobar, M. P.; **Restrepo Uribe, L.**; Sanjuan Mejía, M. E.; Salazar Altamar, C. A.; Silva Blanco, C. A. (2016). Dosage form incorporating amorphous solid solution. United State Patent US 2016/0193151 A1
- Noriega Escobar, M. P.; **Restrepo Uribe, L.**; Sanjuan Mejía, M. E.; Salazar Altamar, C. A.; Silva Blanco, C. A. (2016). Dosage form incorporating amorphous solid solution. International Application under the Patent Cooperation Treaty (PCT) WO 2016/111725 A1.

Artículos científicos:

- **Restrepo-Uribe, L.**; Ioannidis, N.; Noriega, M. P. Dissolution improvement of an active pharmaceutical ingredient in a polymer melt by hot melt extrusion. Journal of Polymer Engineering, volume 39, issue 2, pp. 186-196, 2019.
- **Restrepo-Uribe, L.**; Noriega, M. P. Study of ketoprofen's dissolution in polyethylene oxide formulations prepared by hot melt extrusion. Annual Technical Conference – ANTEC Conference Proceedings, pp. 926-931, 2016.

Artículos aceptados para publicación:

- Álvarez, C.; **Restrepo-Uribe, L.**; López, J.; Estrada, O. A.; Noriega, M. P. Improvement of stability and release of (-)-epicatechin by Hot Melt Extrusion. Accepted for publication in the Journal of Polymer Engineering.

Presentaciones en eventos internacionales:

- **Restrepo- Uribe L.**; Ioannidis, N.; Noriega, M. P. Dissolution enhancement of an active pharmaceutical ingredient in a polymer blend by hot melt extrusion (HME) for drug delivery. Polymer Processing Society Americas Regional Conference November 5th to 9th 2018. Boston, Massachusetts, United States.
- **Restrepo- Uribe L.**; Álvarez Ramírez, C. M.; Noriega, M. P. Polymer in pharmaceutical applications by hot melt extrusion (HME): case study of a successful industrial research. ICIPC Colloquium March 14th to 16th 2018. Medellín, Colombia.
- **Restrepo-Uribe, L.**; Noriega, M. P. Study of ketoprofen's dissolution in polyethylene oxide formulations prepared by hot melt extrusion. Annual Technical Conference – ANTEC. May 23th to 25th 2016. Indianapolis, Indiana, United States.

1 CAPÍTULO 1: ESTADO DEL ARTE

1.1 Generalidades

Actualmente la industria farmacéutica cuenta con diferentes desafíos que debe superar: Se ha estimado que más del 70% de los nuevos desarrollos moleculares tienen una débil biodisponibilidad debido a su baja solubilidad en agua [5]. Este porcentaje tiende a aumentar en los próximos años, debido a los procesos químicos empleados y a la importancia de receptores lipofílicos [6]. Adicionalmente, requiere el desarrollo de diferentes perfiles de liberación de medicamentos que permitan disminuir sus efectos secundarios y una mejor adaptación del paciente para una óptima eficacia terapéutica [7].

En el campo de la farmacéutica y de los sistemas de liberación de fármacos, el incremento de la solubilidad y biodisponibilidad de los ingredientes activos farmacéuticos (API) se ha convertido en un desafío para la industria, ya que los nuevos APIs son poco solubles en agua y su baja biodisponibilidad está relacionada a su baja solubilidad para una mejor absorción durante el paso por el tracto digestivo [8].

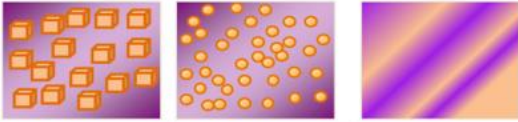
Una de las opciones más estudiadas en los últimos años para aumentar la solubilidad de los ingredientes activos en excipientes poliméricos es el desarrollo de dispersiones sólidas, más aun, dispersiones sólidas amorfas [9] [10]. Ingredientes activos en estado amorfo han llamado la atención en el área farmacéutica, ya que tienen estados energéticos mayores que en estado cristalino, lo que resulta en cinética de solubilidad más alta, permitiendo que los ingredientes activos en estado amorfo sean más fácilmente absorbidos en el tracto gastrointestinal [11] [12].

Existen varias técnicas con las que se pueden desarrollar dispersiones sólidas siendo extrusión farmacéutica o extrusión por fusión en caliente (HME por sus siglas en inglés: Hot Melt Extrusión), secado por atomización (spray drying) y secado por congelación (freeze-drying) las más empleadas [5] [13]. Existen dos grandes problemas para resolver: (1) desarrollar dispersiones sólidas en las cuales el API, después de ser liberado de la matriz polimérica, no precipite cuando sea liberado a un nivel de concentración saturado; y (2) desarrollar una dispersión sólida estable durante el tiempo de vida útil de la formulación [14].

1.2 Hot Melt Extrusion (HME) y Dispersiones Sólidas

En la literatura se encuentran diferentes técnicas para mejorar los problemas de baja solubilidad y biodisponibilidad de los API, siendo una de ellas el desarrollo de soluciones sólidas por medio de extrusión farmacéutica o extrusión por fusión en caliente (HME) [6] [13] [15]. Una solución sólida es un sistema donde un componente, por ejemplo el API, está disperso en un vehículo, por ejemplo un excipiente polimérico, y donde todo el sistema parece estar en estado sólido [4] [14]. Existen diferentes tipos de dispersiones sólidas [16] [17] pero solo 3 pueden ser obtenidas por HME: dispersiones sólidas cristalinas, dispersiones sólidas amorfas y soluciones sólidas. Las dispersiones sólidas cristalinas son sistemas en los cuales el API cristalino está disperso en el vehículo amorfo, su termograma por calorimetría diferencial de barrido (DSC) está caracterizado por la presencia de una transición endotérmica que corresponde a la temperatura de fusión (T_m) del API y una transición correspondiente a la temperatura de transición vítrea (T_g) del polímero amorfo. Este sistema ha sido empleado para

obtener perfiles de disolución controlados de APIs que son altamente solubles en agua y aumentar la solubilidad de APIs que son inestables en estado amorfo [16] [18] [19]. Las dispersiones sólidas amorfas se obtienen cuando el extruido de API-vehículo se enfría a una alta velocidad de enfriamiento que no permite la recristalización del API, o es procesada a una temperatura por encima de la T_m del API sin degradarse, este funde pero permanece inmiscible en el vehículo en estado amorfo. Su termograma por DSC es caracterizado por la presencia de dos Tgs. Dichos sistemas son inestables, ya que tienen la posibilidad de que el API vuelva a su estado cristalino, estado en el cual es más estable. En un sistema de soluciones sólidas amorfas, el API se encuentra molecularmente disperso en el polímero y muestra una sola Tg en el DSC. Una solución sólida amorfa es lo que se busca para las formulaciones farmacéuticas, ya que presenta una sola fase, el polímero es amorfo y el API se encuentra estable en él [16] (Figura 1). Una mejor comprensión de la estructura de una dispersión sólida es necesaria para predecir la estabilidad y solubilidad, y por lo tanto incrementar la biodisponibilidad del API.



Estado de la Dispersión Sólida	Suspensión Sólida Cristalina	Dispersión Sólida Amorfa	Solución Sólida Amorfa
Fase polimérica	A	A	A
Fase del API	C	A	A
Apariencia	Opaco	Transparente	Transparente
En el DSC se encontrará	Tg + Mp	2 x Tg	1 x Tg

Figura 1: Dispersiones sólidas obtenidas por HME. A: amorfo, C: cristalino, Tg: temperatura de transición vítrea, Mp: punto de fusión, [16].

La extrusión farmacéutica o extrusión por fusión en caliente, HME, es un proceso donde un material o formulación de materiales que se funde o se ablanda a temperaturas y presiones elevadas es forzado a través de un cabezal o boquilla por medio de husillos de transporte y presurización para producir productos poliméricos de forma y densidad uniforme [14]. Con HME se pueden preparar diferentes tipos de formas farmacéuticas [3] [4] y se pueden obtener diferentes perfiles de disolución del medicamento. El proceso se lleva a cabo usando una extrusora, un cilindro que contiene uno, dos o múltiples husillos que transportan el material [20].

El proceso de HME se puede realizar en diferentes tipos de extrusoras, sin embargo, las más empleadas son las extrusoras monohusillo y doble husillo. Las extrusoras monohusillo se utilizan principalmente para lograr el cambio de fase, transportar polímeros sólidos y fundidos para presurizar a través de un cabezal y así producir formas continuas [20], mientras que las extrusoras doble husillo se usan para transportar, fundir mezclas de polímeros e integrarlas y homogenizarlas con otros materiales, tales como los APIs y/o aditivos, bajo llenado parcial. La presurización ocurre en una zona corta de la extrusora antes del cabezal para producir también formas continuas. Las extrusoras doble husillo son las más utilizadas en la producción de formulaciones farmacéuticas, ya que generan un producto de mejor calidad gracias a la mezcla dispersiva, distributiva y elongacional, dependiendo de la configuración de los husillos. La mezcla dispersiva se refiere al proceso que involucra la reducción del tamaño de partícula de los componentes, y la mezcla distributiva se refiere a distribuir los componentes uniformemente. Ver Figura 2.

Desde el punto de vista de procesamiento, la extrusión de compuestos poliméricos cuenta con 5 pasos elementales: transporte de sólidos, cambio de fase, mezclado, desgasificación, presurización y transporte del material fundido [21]. Estos cinco pasos se muestran esquemáticamente en la Figura 3

para el caso del procesamiento de un polímero con aditivos sólidos. Los dos pasos más importantes para la elaboración de compuestos poliméricos son el cambio de fase y la mezcla dispersiva y distributiva de los aditivos en la matriz polimérica. Por otro lado, como se muestra en la Figura 4, para el procesamiento de formulaciones farmacéuticas por HME, el proceso cuenta con 6 pasos elementales de transporte de sólidos, cambio de fase, mezclado, disolución del API en el excipiente polimérico, desgasificación, presurización y transporte del material fundido. La disolución del API en el excipiente polimérico fundido es un paso elemental adicional y el más importante, junto con el cambio de fase que lo precede y la mezcla que ayuda y favorece la disolución. Tales pasos elementales pueden ser consecutivos y también ocurrir simultáneamente [21] [22].

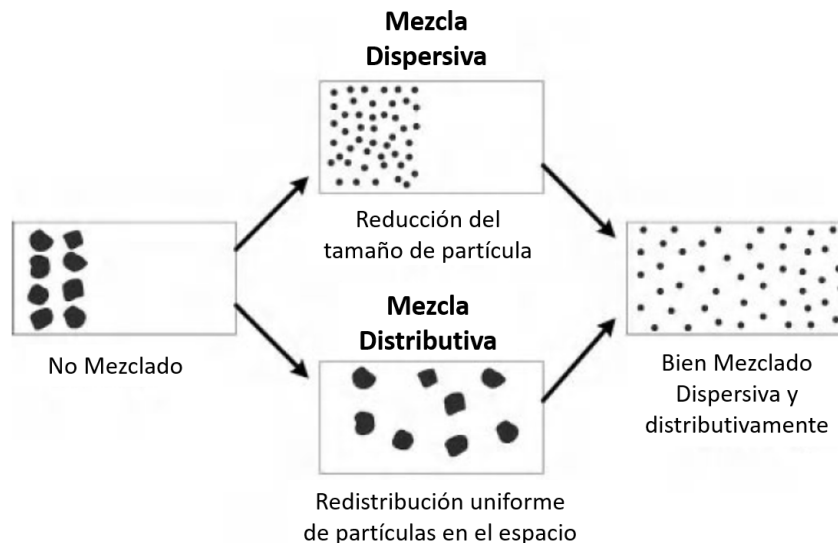


Figura 2: Mezcla dispersiva y distributiva, [21].

El proceso de HME puede ser clasificado en dos categorías [21]:

- **Caso I:** en el cual la temperatura de procesamiento se encuentra por encima de la temperatura de fusión (excipientes poliméricos semicristalinos) o temperatura de transición vítrea (excipientes poliméricos amorfos) del excipiente polimérico, pero por debajo del punto de fusión del API cristalino. El Caso I es el más común, ya que se emplean temperaturas de procesamiento que evitan la degradación del API y/o del excipiente polimérico.
- **Caso II:** en el cual la temperatura de procesamiento se encuentra por encima de la temperatura de fusión (excipientes poliméricos semicristalinos) o temperatura de transición vítrea (excipientes poliméricos amorfos) del excipiente polimérico, y encima del punto de fusión del API cristalino. El Caso II es empleado cuando la temperatura de degradación del API es superior y muy distante de su temperatura de fusión permitiendo procesar el ingrediente activo en estado fundido.

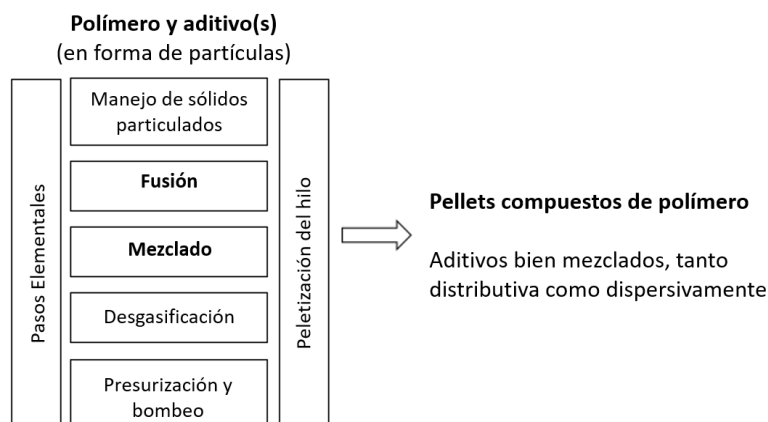


Figura 3: Diagrama estructural del proceso de elaboración de compuestos poliméricos, [21].

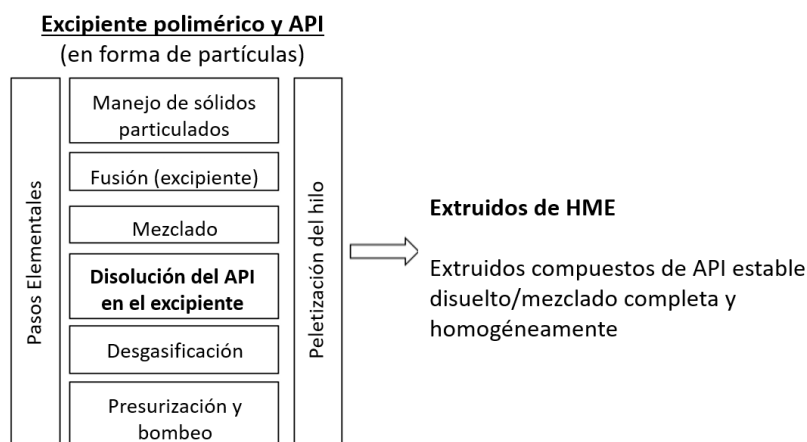


Figura 4: Diagrama estructural del proceso farmacéutico de HME, [21].

La Figura 5 muestra una representación esquemática de los cambios morfológicos del API en el excipiente polimérico durante el proceso de formación de soluciones sólidas amorfas para el Caso I de HME. En primer lugar, el premezclado de API (círculos negros) y polímero (círculos blancos) se alimentan a la extrusora. Las partículas de polímero comienzan a cambiar de fase, a mayor movilidad molecular o fluidez por encima de la T_g de los polímeros amorfos o a fundirse por encima de la T_m de los polímeros semicristalinos, debido al calor conductivo desde el cilindro de la extrusora y la disipación viscosa de energía aplicable al flujo de polímeros, lo que conduce a que las partículas sólidas del API se suspendan en una matriz de polímero fundido. Mientras las partículas del API se encuentren suspendidas a la temperatura de procesamiento se favorece la disolución del API en el excipiente polimérico, también por la compatibilidad entre el API y el excipiente polimérico (miscibilidad). Las moléculas del API comienzan a disolverse y crean una capa límite de transferencia de masa alrededor de cada partícula de API. Esta capa se limpia continuamente y es reemplazada por polímero fundido por el flujo de cizalladura presente en una extrusora. El mismo flujo de cizalladura y la mezcla dispersiva y distributiva ayudan a las moléculas del API a difundirse y mezclarse en el excipiente polimérico fundido. El tamaño de las partículas del API suspendidas disminuye a medida que continúa la disolución, hasta que las partículas desaparecen formando una solución homogénea o hasta que se alcance el límite de solubilidad del API en el excipiente polimérico a la temperatura de procesamiento empleada. En este último caso, alcanzan un tamaño promedio mínimo y permanecen suspendidas [23] [21].

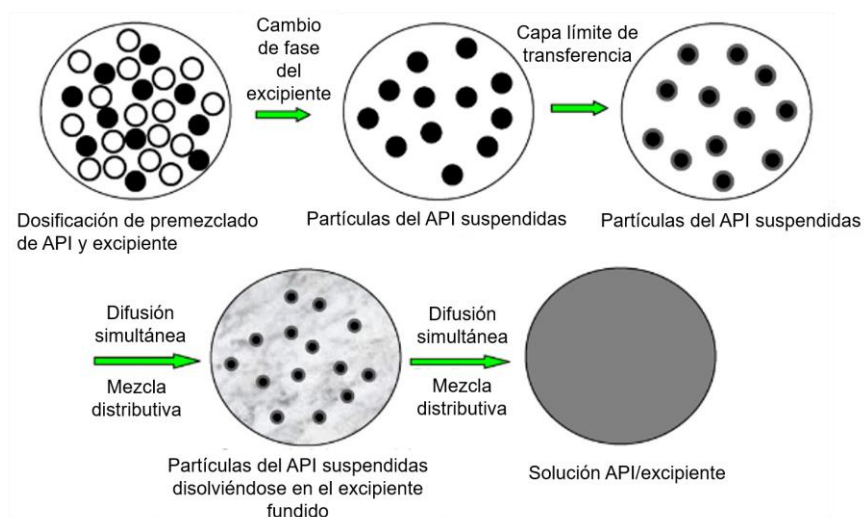


Figura 5: Representación esquemática de los cambios en morfología del sistema API – excipiente(s) polimérico(s) en el proceso de formación de soluciones sólidas para el Caso I de HME, [21].

Para el Caso II, donde la temperatura de procesamiento es superior al punto de fusión del API, ocurre el mezclado de componentes miscibles o parcialmente miscibles en estado fundido. El criterio de la diferencia del parámetro de solubilidad δ entre el fármaco y el excipiente polimérico sea inferior a $7 \text{ MPa}^{1/2}$ es aceptado durante la formulación por HME, lo que implica una miscibilidad parcial entre los componentes [24]. La evolución morfológica de la mezcla de los sistemas parcialmente miscibles implica la disrupción de la fase fundida menor. Dicha disrupción puede ser más compleja, ya que la viscosidad del API es varios órdenes de magnitud inferior a la del excipiente polimérico.

La Figura 6 muestra una representación esquemática de los cambios morfológicos del API en el excipiente poliméricos para el Caso II de HME. Al principio, las partículas del API (círculos negros) y polímero (círculos blancos) premezcladas se alimentan a la extrusora y son transportadas por los elementos de transporte de los husillos. Las partículas de polímero se funden primero debido al suministro de energía desde el cilindro de la extrusora y a la disipación viscosa de energía aplicable al flujo de polímeros. Después que el polímero cambia de fase total o parcialmente, las partículas del API suspendidas en el polímero se funden rápidamente, y las gotas del API comienzan a deformarse por los flujos de cizalladura laminares del polímero fundido. Después de eso, la fase fundida del API se dispersa en gotas mucho más pequeñas debido a la competencia de la tensión superficial y los esfuerzos de deformación del flujo. Las pequeñas gotas se deforman en la dirección de cizalladura. Con numerosas gotas muy pequeñas, que tienen una superficie muy grande, la difusión entre las gotas y el polímero predomina causando que las gotas del API desaparezcan, creando una solución homogénea y uniforme de API y excipiente polimérico [21].

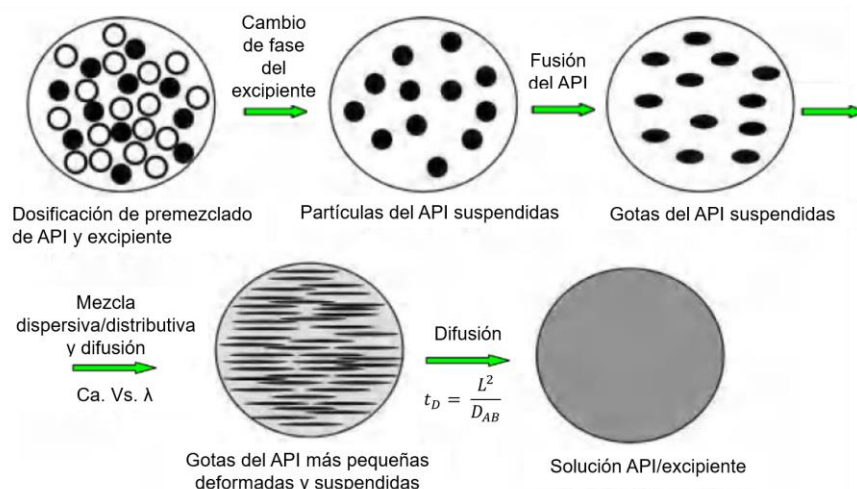


Figura 6: Representación esquemática de los cambios morfológicos del API en el excipiente poliméricos para el Caso II de HME, [21].

En un equipo de extrusión de polímeros, la difusión por convección forzada o la transferencia de masa es alcanzada a través del flujo del excipiente alrededor del API, lo cual cambia el gradiente del API y atrae excipiente polimérico nuevo alrededor de las partículas de API que se están disolviendo. Por consiguiente, se aumenta la velocidad de disolución y difusión [21]. Hay que tener presente que este proceso de difusión depende del equipo de extrusión, configuración de los husillos, diseño y geometría, condiciones de operación (temperatura de proceso, velocidad de rotación de los husillos) y propiedades del material (tamaño de partícula, temperaturas de transición vítrea (T_g), concentración de cada uno de los componentes en la muestra, miscibilidad, entre otros). Estos procesos son complejos y difíciles de predecir, pero sobre todo críticos para el diseño, desarrollo mejora y adecuación del proceso de HME.

Los husillos de una extrusora doble husillo son generalmente configurados para proporcionar diferentes tipos de mezcla, cambio de fase y transporte en diferentes zonas funcionales de la extrusora. Las secciones del husillo pueden ser diseñadas para llevar a cabo la reducción de tamaño de partículas, mezclar, transportar y presurizar. La longitud del husillo en relación con el diámetro del cilindro se elige para optimizar el grado de mezcla y el número de zonas necesarias para lograr las características del producto final. Las extrusoras doble husillo pueden ser de dos tipos: las corrotantes en donde los husillos giran en la misma dirección, y contrarrotantes donde los husillos giran en direcciones opuestas. Las extrusoras corrotantes son las más utilizadas en la industria farmacéutica.

La mejora y adecuación de los parámetros de proceso y la caracterización, evaluación y estabilidad del medicamento o formulación final son tareas relevantes para la aplicación exitosa de HME en el campo farmacéutico [25]. La dispersión sólida obtenida por HME puede ser analizada por diferentes técnicas tales como calorímetro diferencial de barrido (DSC), análisis termogravimétrico (TGA), Difracción de Rayos X (XRD), microscopía de placa caliente y óptica de luz polarizada, Resonancia Magnética Nuclear (NMR), perfiles de disolución entre otras. Uno de los retos de la generación de dispersiones sólidas con HME es la tendencia del API a recrystalizar después de que la temperatura desciende desde la temperatura de procesamiento hasta la temperatura ambiente. Diferentes estrategias se pueden emplear para abordar el problema de re-cristalización, por ejemplo, la selección del excipiente polimérico apropiado y/o la mejora y adecuación del proceso de HME para mejorar la miscibilidad y/o disolución del API en el excipiente polimérico [20].

Se ha demostrado que el comportamiento de disolución de las dispersiones sólidas preparadas por HME depende de las características fisicoquímicas de los excipientes empleados, por lo tanto, la selección de los excipientes poliméricos juega un papel importante para una formulación exitosa [1] [26]. Diferentes polímeros han sido utilizados para la manufactura y estudio de formulaciones farmacéuticas por medio de HME, los cuales pueden ser clasificados en tres grupos: (1) los excipientes poliméricos para liberación inmediata, tales como óxido de polietileno (PEO), polietilenglicol (PEG), polivinilpirrolidona (PVP), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), copolímero de vinilpirrolidona y polivinil acetato (Kollidon® VA64), copolímero de dimetilaminoetil y metacrilato (Eudragit® E) y copolímero polivinil caprolactama-polivinil acetato-polietilén glicol (Soluplus®); (2) los excipientes poliméricos para liberaciones extendidas, tales como: etilvinilacetato (EVA), polivinil acetato (PVA), ácido poliláctico (PLA), ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA), policaprolactona, silicona, copolímeros de etilmetacrilato, metilmetacrilato y trimetilamonio (Eudragit® RS/RL), polivinil acetato-polivinilpirrolidona (Kollidon® SR) y matrices lipídicas (ceras microcristalinas, ácido esteárico, etc.) [20] [26] [27] [28]; y (3) los excipientes poliméricos entéricos para los cuales su disolución depende de pH del medio en el que se encuentren [29]. HME puede ser empleado para preparar formulaciones que cuenten con un perfil de disolución objetivo, desde perfiles de liberación inmediata hasta perfiles de liberación extendidos a 24 horas, ya que las formulaciones desarrolladas por HME son generalmente menos porosas y tienen mejores propiedades mecánicas, lo que es conveniente para medicamentos con perfiles de liberación controlados [20]. La selección del excipiente polimérico o composición de excipientes poliméricos con respecto a un API específico es muy importante, ya que con los excipientes poliméricos se puede modificar el perfil de liberación del medicamento. Con una combinación de excipientes poliméricos hidrofílicos e hidrofóbicos o hidrofílicos y anfifílicos, moléculas que poseen un extremo hidrofílico y un extremo hidrofóbico, es posible manejar y adaptar el comportamiento del perfil de liberación del medicamento deseado [30].

1.3 Disolución de partículas de API en un polímero fundido

Así como se analiza la disolución de un API en un medio acuoso, se puede analizar la disolución de las partículas de un API en un excipiente polimérico fundido durante HME por medio de la ecuación de Noyes-Whitney (Ecuación 1)

Ecuación 1

$$\frac{dC}{dt} = \frac{D A (C_s - C)}{h V}$$

Donde D es el coeficiente de difusión, A es el área superficial total expuesta de las partículas del API en el medio, C_s es la solubilidad de saturación del API en el polímero fundido, C es la concentración de la fase sólida disuelta en el volumen en un tiempo t, h representa la capa límite en la interfaz sólido-fundido; y V es el volumen del medio de disolución. La Figura 7 muestra la representación de la ecuación de Noyes-Whitney para el proceso de disolución de una partícula de API en un excipiente polimérico fundido.

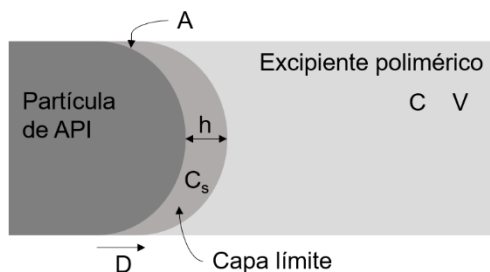


Figura 7: Ilustración de la Ecuación de Noyes-Whitney para el caso de API-Excipiente Polimérico

Asimismo, se debe de tener en cuenta la primera ley de Fick, en la cual el flujo difusivo es función de la concentración (Ecuación 2)

Ecuación 2

$$J = -D \frac{dC}{dx}$$

Donde J es el flujo difusivo, D es el coeficiente de difusión, C es la concentración y x es la posición. Sin embargo, hay que tener presente que la primera ley de Fick solo aplica en condiciones estacionarias, donde la concentración permanece constante. Ahora bien, si se analiza el coeficiente de difusión D, según la ecuación de Stokes-Einstein D depende de varios factores (Ecuación 3)

Ecuación 3

$$D = \frac{kT}{6\pi\eta r}$$

Donde k es la constante de Boltzman, T es la temperatura absoluta, η es la viscosidad del medio y r es el radio de una partícula esférica.

El proceso de disolución de partículas sólidas de API en un excipiente polimérico fundido se afecta por diferentes variables que pueden ser agrupadas en 3 categorías: de proceso, de equipo o de diseño, y propiedades del material [21]:

- Para el proceso de HME, las **variables de proceso** que más influyen la disolución del API sólido en el excipiente polimérico fundido son la temperatura de proceso, la velocidad de rotación de los husillos, y la velocidad de alimentación o flujo másico de alimentación de sólidos. El efecto de la temperatura de proceso y de la velocidad de rotación de los husillos se puede explicar con la Ecuación 1 y la Ecuación 3, si se incrementa la temperatura de proceso, el coeficiente de difusión se incrementa y se disminuye la viscosidad de la matriz polimérica, asimismo, al incrementar la temperatura de proceso, C_s también se incrementa, todas estas relaciones llevan a que se aumente la velocidad de disolución del API en el excipiente polimérico. Cuando se incrementa la velocidad de rotación de los husillos, la mezcla distributiva, dispersiva y elongacional mejoran en la extrusora y por lo tanto el gradiente de concentración aumenta en la superficie de la partícula del API (Figura 7), así mismo, al mejorar la capacidad de mezcla en la extrusora, disminuye r y por lo tanto aumenta el área superficial en la partícula sólida del API. Adicionalmente, al aumentar la velocidad de rotación de los husillos se aumenta la temperatura por efecto de la disipación viscosa del excipiente polimérico. Los factores descritos anteriormente ayudan a incrementar la disolución del API en el excipiente polimérico fundido.
- La velocidad de rotación de los husillos y la velocidad de alimentación o flujo másico de alimentación de sólidos se emplean para calcular la velocidad de cizalladura, el esfuerzo de

cizalladura, la energía mecánica específica, el tiempo de residencia y el factor de llenado, factores que afectan la disolución.

El factor de llenado es el resultado del ajuste entre la velocidad de rotación de los husillos y la velocidad de alimentación o flujo másico de alimentación de sólidos. El factor de llenado se calcula con la Ecuación 4 [31]

$$\text{Ecuación 4} \quad \% \text{ Fill} = \frac{\text{Rate } 0.2777}{FV \left(\frac{\text{Run rpm}}{60} \right) SG 0.35}$$

Donde:

- Rate: Velocidad de alimentación o flujo másico de alimentación de sólidos en Kg/h
 - FV: Volumen libre de la extrusora entre husillos y cilindro en cm³/diámetro de longitud
 - SG: Gravedad específica de los sólidos
 - Run rpm: velocidad de rotación de los husillos en rpm
- Las **variables de equipo o diseño** hacen referencia principalmente a la configuración o geometría de los husillos, ya que ésta afecta la mezcla dispersiva, distributiva y elongacional en la extrusora. Existen fundamentalmente tres tipos de módulos para una extrusora doble husillo corrotante (co-TSE por sus siglas en inglés: co-rotating Twin Screw Extrusion) de transporte, de amasado, y distributivos. El diseño de los husillos juega un papel muy importante en la mezcla distributiva y dispersiva, por ejemplo, mientras más ancho sean los discos de los bloques de amasado, más intensa será la mezcla dispersiva y cuanto más estrechos, más distributiva será la mezcla. Ver Figura 8. Si se analiza la Ecuación 1, Ecuación 2 y la Ecuación 3 con respecto a la configuración o geometría de los husillos se puede analizar cómo se afecta la disolución del API en el excipiente polimérico. Principalmente, al modificar la configuración o geometría de los husillos, modifico la capacidad de mezcla de la extrusora y la cizalladura, si se aumenta la cizalladura se generará mayor disipación viscosa, por lo tanto, la temperatura de la masa fundida aumentará. Al aumentar la temperatura, disminuye la viscosidad del fundido, aumentando el coeficiente de difusión. Así mismo, al aumentar la temperatura, se aumenta la solubilidad de saturación del API en el polímero fundido (C_s Figura 7). Del mismo modo, con la configuración o geometría de husillo correcta, se aumenta la capacidad de mezcla, esto genera que el gradiente de concentración aumente y que disminuya el radio de la partícula sólida del API, aumentando el área superficial de esta. Todas estas relaciones descritas anteriormente, incrementan la velocidad de disolución del API en el excipiente polimérico fundido.

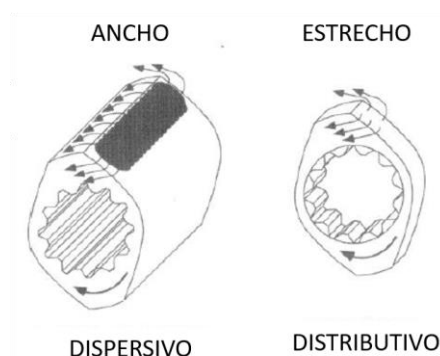


Figura 8: Elementos de amasado en la mezcla distributiva y dispersiva, [32].

- Las **propiedades de los materiales** que afectan la disolución del API en el excipiente polimérico fundido son relacionadas con la miscibilidad del API y el polímero. Dos sustancias son miscibles si son similares químicamente, si tienen la misma polaridad, si la diferencia en sus parámetros de solubilidad es menor que un valor crítico, entre otros factores. El parámetro de solubilidad δ puede estimarse con la Ecuación 5:

Ecuación 5

$$\delta = \sqrt{\frac{\Delta E}{v}}$$

Donde ΔE es el cambio molar en la energía interna en vaporización y v es el volumen molar del líquido. Para un proceso que ocurre a volumen y presión constante, el cambio en la energía interna es igual al cambio en la entalpía.

Para el criterio de predicción de la miscibilidad, un API y un polímero pueden formar una solución si la diferencia en el parámetro de solubilidad es menor a $7.0 \text{ MPa}^{1/2}$. Si la diferencia es mayor a $10 \text{ MPa}^{1/2}$, los dos son considerados inmiscibles [33]. El mayor reto para estimar la miscibilidad del API en el polímero es la falta de información precisa en el parámetro de solubilidad. Hansen sugirió que el cambio total de la energía interna en vaporización puede considerarse como la suma de tres contribuciones individuales: las fuerzas de dispersión ΔE_d , las interacciones dipolares permanentes ΔE_p y los enlaces de hidrógeno ΔE_h . Entonces el parámetro de solubilidad puede describirse como en la Ecuación 6:

Ecuación 6

$$\delta^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2$$

Donde δ_i se calcula con la Ecuación 5 para $i = d, p, h$.

Para Ketoprofeno el parámetro de solubilidad estimado y referenciado en la literatura es de $22.5 \text{ MPa}^{1/2}$ [34] [35].

La disolución de un ingrediente activo farmacéutico (API) en un polímero fundido juega un papel muy importante en la extrusión farmacéutica o extrusión por fusión en caliente (HME). En estudios anteriores donde se emplean mezcladores internos discontinuos y extrusoras doble husillo se concluye que dicha disolución es un proceso de difusión convectivo [23], como se mencionó anteriormente, las condiciones de proceso y configuración o geometría de los husillos en la extrusión o rotores en el mezclador interno, afectan de una manera u otra la disolución del API en el excipiente polimérico fundido.

Varios métodos experimentales han sido desarrollados para estimar la solubilidad de los APIs en un excipiente polimérico bajo diferentes temperaturas de proceso, incluyendo equipos de procesamiento continuo y discontinuo, calorimetría diferencial de barrido (DSC) [36] [37], y microscopía de placa caliente [1]. Otros trabajos se han basado en la determinación de la solubilidad del API en el excipiente polimérico a temperatura ambiente y a diferentes temperaturas de proceso. Por ejemplo el trabajo desarrollado por el grupo de HME del Polymer Processing Institute y New Jersey Institute of Technology el cual emplea estudios de reometría para determinar la solubilidad máxima del API en el excipiente polimérico [1] [2]. Para el sistema de acetaminofén y óxido de polietileno (PEO) la curva de viscosidad versus porcentajes de API generalmente muestra una forma en “V”. El punto mínimo de la curva a una temperatura determinada muestra la solubilidad máxima del acetaminofén en el PEO, antes del punto mínimo, la viscosidad decrece a medida que la carga de API incrementa debido al efecto plastificante del API disuelto; a partir del máximo punto de solubilidad la viscosidad aumenta con el incremento del porcentaje de API en el sistema, ya que las partículas del API que no se disolvieron en el excipiente polimérico actúan como un relleno sólido incrementando la viscosidad. Esta conclusión fue confirmada

por el mismo grupo empleando otras técnicas diferentes a los estudios de reometría, tales como DSC y microscopía de placa caliente [1] [2]. Las muestras empleadas en los trabajos fueron procesadas por medio de un mezclador interno discontinuo tipo Brabender.

Sin embargo, el tiempo de disolución del API en un excipiente polimérico en una extrusora doble husillo es mucho menor que el empleado en un mezclador discontinuo para las caracterizaciones discutidas anteriormente. Esto indica que hay una notable diferencia si se quiere aplicar los resultados experimentales de un mezclador discontinuo a un proceso de HME con extrusora doble husillo, debido a las características de procesamiento en la extrusora doble husillo, tales como:

1. Mecanismos de flujo y de mezclado en la extrusora doble husillo, generalmente son una combinación de flujo de cizalladura y flujo elongacional.
2. Factor de llenado, completamente lleno versus llenado parcial
3. Mecanismos de transporte de sólidos y de material fundido
4. Diseño de la máquina, configuración o geometría de los husillos (elementos de transporte versus elementos de amasado, entre otros elementos)

Diferentes investigadores han empleado el mezclador discontinuo para estudiar a la disolución del API en el excipiente polimérico [1] [2] [20]. La Figura 9 muestra un ejemplo de la viscosidad y evolución de la morfología versus el tiempo del ensayo. A medida que la disolución avanza bajo condiciones dinámicas de flujo oscilatorio, el tamaño de las partículas del API suspendido decrece y la viscosidad de la muestra disminuye debido al efecto plastificante del API disuelto. Se continua con una viscosidad constante la cual corresponde a una fase homogénea de API/excipientes polimérico que indica una completa disolución del API en el excipiente polimérico fundido. El tiempo requerido para llegar a la viscosidad constante es el tiempo total de disolución necesario para que el API se disuelva en el excipiente polimérico o composiciones de ellos.

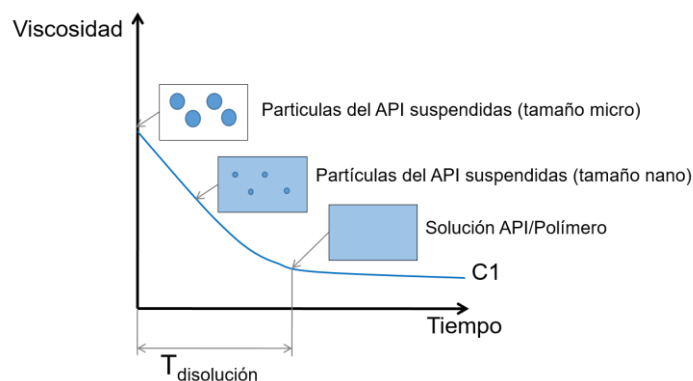


Figura 9: Representación esquemática de la viscosidad y evolución de la morfología con respecto al tiempo de disolución para la disolución de un API en un excipiente polimérico fundido.

Tener la información de solubilidad de un API en excipientes poliméricos puede ayudar a comprender de una mejor manera el comportamiento del API durante el proceso de HME y la estabilidad del medicamento durante el período de almacenamiento [2]. Poca información se encuentra en la literatura en cuanto a la disolución o solubilidad de un API en un excipiente polimérico en el proceso de HME empleando extrusión doble husillo. Varios trabajos son de resaltar, en los cuales se utilizan mezcladores interiores o discontinuos para el estudio de la disolución.

Yang et al. en 2011 utilizaron un mezclador discontinuo tipo Brabender, calorimetría diferencial de barrido (DSC), microscopía de placa caliente, y análisis reológicos para estudiar y caracterizar la disolución de acetaminofén en óxido de polietileno (PEO). Las formulaciones fueron preparadas con

diferentes porcentajes de carga de acetaminofén en el mezclador discontinuo a 120°C y 50 rpm. La Figura 10 muestra las diferentes temperaturas en las que el acetaminofén se disuelve en el PEO; esta representación esquemática puede ser analizada como un “diagrama de fase” en el cual en la región A el acetaminofén y el PEO se encuentran en una solución fundida y son completamente miscibles, en la región B el acetaminofén no se disuelve completamente en el PEO y hay partículas del API suspendidas en el polímero, por lo tanto es más favorable procesar el acetaminofén con el PEO en las condiciones de proceso de la región A. En la región C (región de dispersiones sólidas) el acetaminofén está molecularmente disperso en el PEO y puede llegar a recrystalizarse [23]. Este tipo de “diagramas de fase” entrega información muy importante para el desarrollo de formulaciones farmacéuticas por medio de HME. Este tipo de procedimiento puede ser empleado en cualquier sistema de API-excipientes polimérico o API-combinación de excipientes poliméricos.

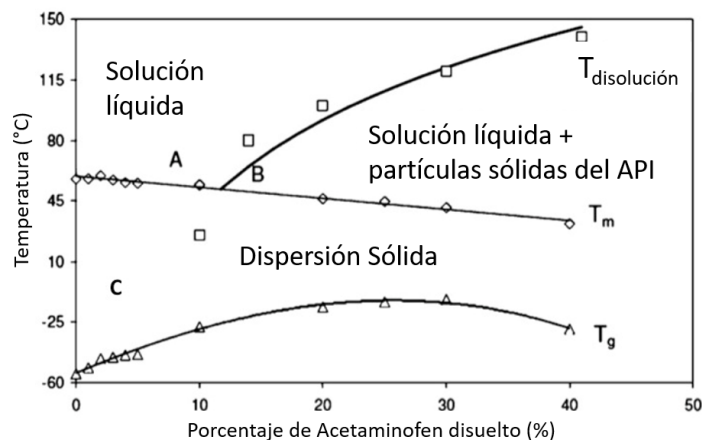


Figura 10: Diagrama de fase de la disolución de acetaminofén en PEO con diferentes porcentajes del API, [1].

Suwardie et al. en 2011 recurrieron a análisis reológicos para no solo determinar indirectamente la solubilidad de un API en el excipiente polimérico sino también obtener información que ayuda a optimizar el proceso de extrusión [2]. Sin embargo las formulaciones son preparadas por medio de un mezclador discontinuo. Junto con reómetros capilares y oscilatorios, Suwardie et al. determinaron que la carga máxima de acetaminofén en PEO es de 37.6% procesado a 120°C y de 45.4% procesado a 140°C [2].

Li et al. en 2015 trabajaron en una extrusora doble husillo para determinar como el tamaño de partícula del API y la configuración de los husillos de la extrusora influenciaban la velocidad de disolución de acetaminofén en Soluplus® (copolímero de polivinil caprolactama, polivinil acetato y polietilen glicol) [38]. Concluyeron que al reducir el tamaño de partícula del API y seleccionar la configuración adecuada de los husillos, se incrementaba y aceleraba la disolución de acetaminofén en Soluplus®, lo que llevaba a que se pudiera emplear una temperatura de proceso menor y evitar así la degradación del API. En cuanto a la configuración o geometría de los husillos, compararon dos configuraciones, una con solo módulos de transporte de sólidos y de fundido y otra con módulos de transporte de sólidos y de fundido más dos módulos de amasado. Demostrando la importancia de los módulos de amasado en el proceso de disolución del API en el excipiente polimérico.

En la literatura se encuentra que la solubilidad en agua del Ketoprofeno (KTO) puede aumentarse mediante la incorporación del API en una matriz de polímero hidrofílico [39]. Gue et al., mezclaron Ketoprofeno con Eudragit® E 100 (copolímero catiónico a base de 2-dimetilaminoetilmetacrilato, metilmetacrilato y n-butilmetacrilato), polivinilpirrolidona (PVP), polivinilpirrolidona-co-vinil acetato (PVPVA) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), polímeros hidrofílicos, en diferentes proporciones (Tabla

1). Las muestras fueron preparadas por HME y analizadas por DSC y XRD. Las temperaturas de cada zona de la extrusora se especifican en la Tabla 1. Las muestras procesadas solo con Eudragit® E mostraron una temperatura de transición vítrea (T_g), obteniendo así un sistema monofásico homogéneo. La liberación de Ketoprofeno de estas muestras fue más rápida en comparación con el producto comercialmente disponible Profenid® y el ketoprofeno puro (Figura 11A) [39]. Cuando se analizaron las muestras ternarias, se encontraron dos T_g diferentes en los termogramas DSC, lo que sugiere dos fases amorfas separadas. La liberación de estas muestras fue, más rápida que el producto disponible comercialmente (Figura 11B). El difractograma XRD de las muestras no mostró picos de cristalinidad del KTO [39].

Tabla 1: Proporción de KTO y temperatura de las zonas de extrusión. La zona 1 se mantuvo a temperatura ambiente [39]

Polímero(s)	Carga de API (%)	T (°C)			
		Zona 2	Zona 3	Zona 4	Cabezal
Eudragit® E	10	130	130	115	110
Eudragit® E	30	120	120	105	90
Eudragit® E	50	115	115	100	85
Eudragit® E:PVP 50:20	30	130	130	120	115
Eudragit® E:PVPVA 50:20	30	120	120	110	105
Eudragit® E:HPMC 50:20	30	130	130	120	120

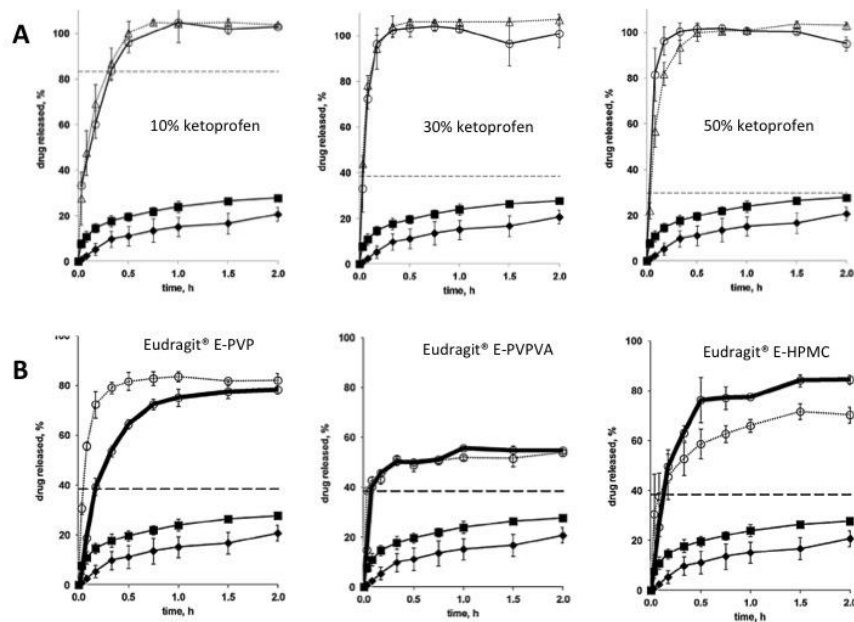


Figura 11: Perfil de liberación. A: Muestras binarias de Ketoprofeno-Eudragit® E. B: Muestras ternarias de ketopofeno-Eudragit® E-PVP, ketoprofeno-Eudragit® E-PVPVA, y ketoprofeno-Eudragit® E-HPMC. [39].

Loreti et al., prepararon muestras de KTO en una proporción de 5 a 40% con hidroxipropilmetilcelulosa. Las muestras fueron preparadas por compresión directa (DC) y HME en una extrusora monohusillo. Las muestras fueron caracterizadas por DSC, SEM y perfiles de liberación. [40]. El DSC mostro el pico de fusión del KTO en las muestras preparadas por DC, mientras que en la muestras procesadas por HME no se evidencia el pico de fusión, sugiriendo que el KTO se encuentra amorfo en el polímero. Los autores reportan una tasa de liberación mayor en las muestras preparadas por HME en comparación con las de DC (Figura 12). Sin embargo, en un total de 4 horas se libera un máximo de 15% de KTO

en las muestras que contienen 5% del API, mientras que en las muestras que contienen 40% KTO solo se liberó un máximo de 5%.

Se ha demostrado que la inclusión de APIs con ciclodextrinas α , β y γ por medio de diferentes técnicas como amasado, granulación, coprecipitación, liofilización y secado por pulverización (Spray Drying) aumenta la solubilidad del API y la velocidad de disolución [41]. Sin embargo, la toxicidad de algunas ciclodextrinas limita su aplicación farmacéutica. Fukuda et al., utilizaron sulfobutil éter β -ciclodextrina que es una ciclodextrina β modificada químicamente con menos nefrotoxicidad [41]. Las muestras se prepararon mediante HME, liofilización, tratamiento térmico, molienda y mezcla física; y se analizó el perfil de liberación del API. En difractograma XRD de las muestras procesadas por HME y tratadas térmicamente, se observaron dos picos cristalinos nuevos a 18.2° y 18.6° (2θ) (Figura 13) relacionados con el pico a 18.4° de KTO cristalino. Las muestras preparadas por HME, co-molienda, liofilización y tratamiento térmico mostraron un aumento en la velocidad de liberación del ketoprofeno en comparación con la mezcla física y el API puro (Figura 14). Estos resultados demostraron que SBE7- β -CD en combinación con HME mejoraría tanto la solubilidad como la velocidad de disolución de los fármacos poco solubles en agua [41].

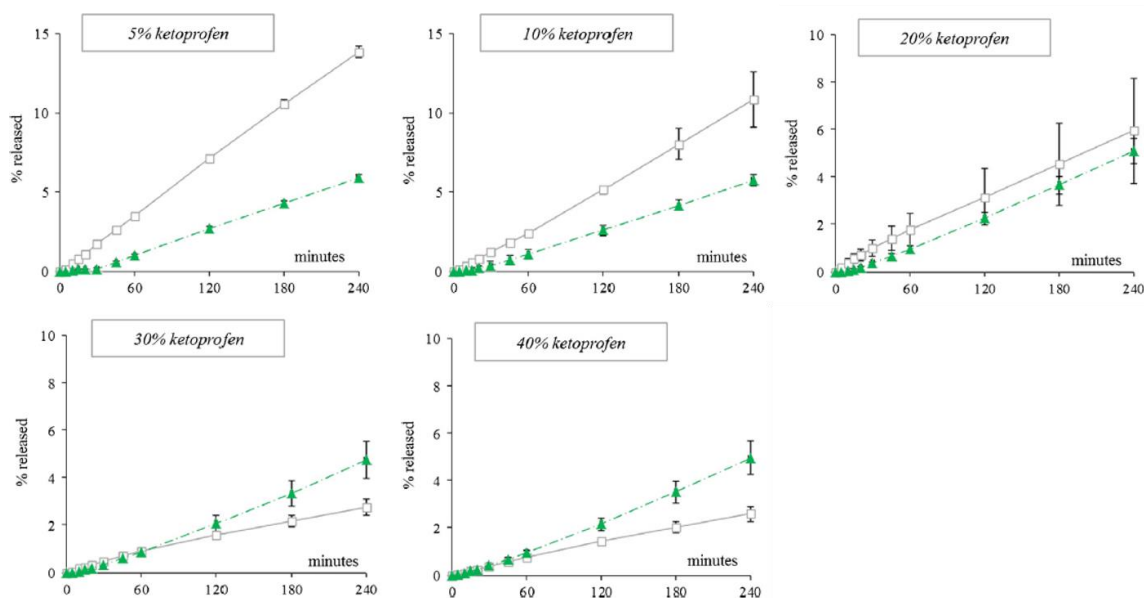


Figura 12: Perfiles de liberación de muestras preparadas por DC (línea punteada) y HME (línea continua) con diferentes porcentajes de KTO [40].

Syder Umer Jan et al., desarrolló comprimidos de liberación controlada de ketoprofeno usando diferentes polímeros (poliglicolida, PGA-co-caprolactona y PGA-co-pentadecalactona y etilcelulosa éter) con varias proporciones del API. La Figura 15 muestra la comparación de los perfiles de liberación de tabletas convencionales de Ketoprofeno, tabletas de referencia, y las muestras preparadas con los diferentes polímeros. Se puede observar que las formulaciones preparadas mostraron un perfil de liberación reducido en comparación con las tabletas convencionales de Ketoprofeno [42]. Sin embargo, las muestras se prepararon por compresión directa, no por HME.

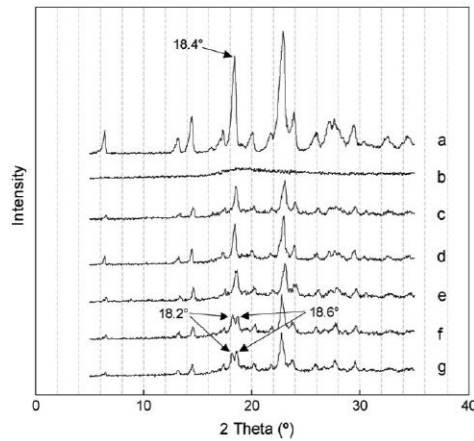


Figura 13: Difractograma XRD. A: Ketoprofeno. B: ketprofeno-SBE7-β-CD (1:1). C: mezclas físicas. D: Molienda. E: liofilización. F: tratamiento térmico a 100°C por 6h. G: HME [41]

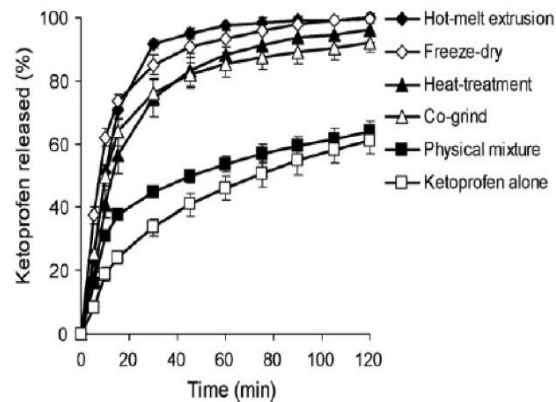


Figura 14: Perfil de liberación de KTO puro y 1:1 ketprofeno-SBE7-β-CD [41]

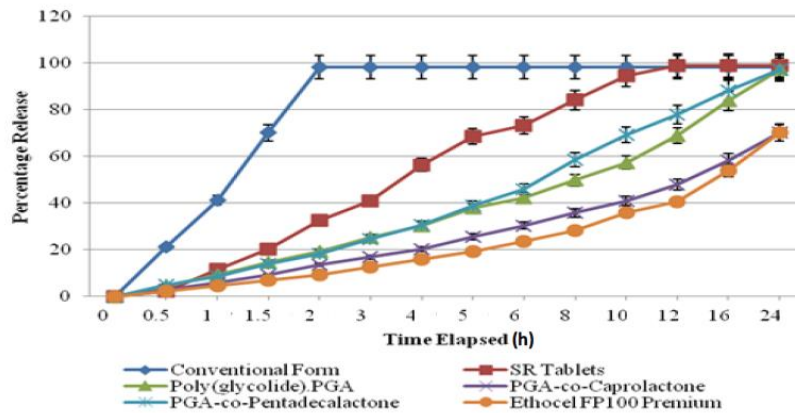


Figura 15: comparación de los perfiles de liberación de KTO con diferentes polímeros [42]

En un artículo más reciente, de 2018, Dumpa et al., prepararon por HME un sistema de liberación cronoterapéutico de KTO en Eudragit® S100, copolímero entérico a base de ácido metacrílico y metilmetacrilato, empleando una extrusora doble husillo de 16 mm con una configuración estándar de husillo compuesta por 4 regiones de transporte y tres de mezclado. Las muestras fueron caracterizadas

por FTIR, XRD, DSC y perfiles de liberación. Lograron obtener KTO en estado amorfo en el polímero empleado y analizaron el perfil de liberación de las muestras bajo diferentes tamaños de pellets. Los autores reportaron perfiles de liberación sostenidos empleando diferentes pH en el medio (Figura 16) [7]. Adicionalmente, el perfil de liberación se mantuvo después de someter las muestras bajo condiciones aceleradas en cámara de estabilidad por 4 meses. La comparación de los perfiles la hicieron con el análisis del factor de similitud f_2 (Ecuación 8).

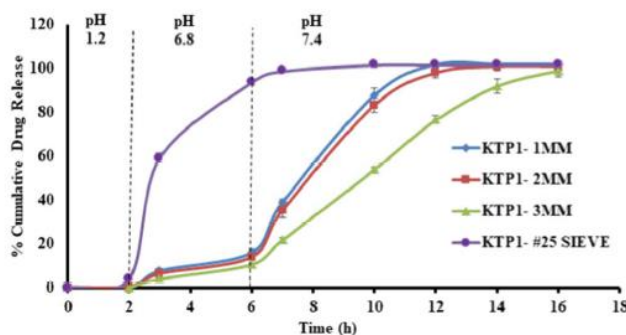


Figura 16: Perfil de liberación de KTO con diferentes tamaños de pellets [7].

Aunque algunos de los trabajos descritos anteriormente estudian diferentes condiciones de procesamiento de HME en la disolución de un API en un excipiente polimérico, poca información se encuentra de los parámetros específicos de proceso (perfil de temperatura, factor de llenado, velocidad de rotación de los husillos, diferentes configuraciones de husillos, entre otros) y de las propiedades de fisicoquímicas los materiales al emplear extrusión doble husillo. Adicionalmente, los artículos científicos encontrados, realizan análisis de formulaciones binarias: un ingrediente activo y un excipiente polimérico, en los casos encontrados de formulaciones ternarias, el tercer componente es un aditivo tipo plastificante que permite el procesamiento a una temperatura de procesamiento menor.

En el proyecto actual se analizaron parámetros de proceso adicionales como el perfil de temperatura en el cilindro de la extrusora, la temperatura de masa fundida, la configuración o geometría de los husillos y el factor de llenado en la disolución de Ketoprofeno en diferentes excipientes poliméricos, con el objetivo de obtener un perfil de liberación extendido a más de 8 horas. Para el desarrollo de un medicamento antiinflamatorio con base en Ketoprofeno es de vital importancia que presente un perfil de liberación extendido, ya que el Ketoprofeno es un ingrediente activo antiinflamatorio no esteroideo, no selectivo (NSAID) que presenta graves efectos secundarios en el sistema gastrointestinal, como sangrado gástrico, dispepsia, ulceraciones pépticas, entre otros [7] [43]. Estos efectos secundarios pueden ser minimizados con la liberación extendida.

1.4 Bioequivalencia in vitro

La biodisponibilidad es un término usado para indicar la cantidad y velocidad con que el ingrediente activo pasa de la forma farmacéutica a la circulación sanguínea o fluido biológico y llega a su sitio de acción [44]. La biodisponibilidad de un medicamento está dada por la solubilidad y la permeabilidad de éste en el organismo. Dicha solubilidad y permeabilidad determina la clasificación en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (BCS por sus siglas en inglés: Biopharmaceutical Classification System) del API.

El objetivo del BCS es ampliar la aplicación regulatoria y recomendar métodos para la clasificación de ingredientes activos farmacéuticos. El sistema clasifica con base en los parámetros de solubilidad y permeabilidad intestinal de cada ingrediente activo. La clasificación de solubilidad se basa en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP por sus siglas en inglés: United States Pharmacopeia). La clasificación de la permeabilidad intestinal se basa en una comparación con la administración intravenosa del API. Todos estos factores son muy importantes, ya que cerca del 85% de los medicamentos más vendidos en los Estados Unidos y Europa son de administración oral [45].

De acuerdo con el BCS los ingredientes activos están clasificados en 4 clases según su solubilidad y permeabilidad:

- **Clase I:** Sustancias con alta solubilidad y alta permeabilidad. Estos compuestos son bien absorbidos y su tasa de absorción es usualmente más alta que la tasa de excreción.
- **Clase II:** Sustancias con alta permeabilidad y baja solubilidad. La biodisponibilidad de estos productos está limitada por su velocidad de disolución.
- **Clase III:** Sustancias con baja permeabilidad pero alta solubilidad. La absorción está limitada por la velocidad de permeación, pero el API es disuelto muy rápido.
- **Clase IV:** Sustancias con baja permeabilidad y baja solubilidad. Estos compuestos tienen una biodisponibilidad muy baja y normalmente no son bien absorbidos sobre la mucosa intestinal.

Ciertos parámetros deben ser tenidos en cuenta:

- Un ingrediente activo farmacéutico es considerado altamente soluble cuando la concentración de la dosis más alta es soluble en menos de 250 ml de agua en un intervalo de pH de 1 a 7,5.
- Un ingrediente activo farmacéutico es considerado altamente permeable cuando se determina que el grado de absorción en seres humanos es mayor a 90% de una dosis administrada, basándose en el balance de masa o en la comparación con una dosis de referencia de administración intravenosa.
- Se considera que un ingrediente activo farmacéutico se está disolviendo rápidamente cuando más del 85% de la cantidad suministrada en la formulación se disuelve en 30 minutos utilizando el aparato USP I o II en un volumen menor a 900 ml de soluciones buffer. El aparato USP I o II son aparatos descritos por la Farmacopea de los Estados Unidos para el análisis de los perfiles de disolución de los medicamentos. Cuentan con un recipiente de vidrio o de un material inerte transparente, un motor para la agitación y un control de temperatura a $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$. La diferencia entre el aparato USP I y II es que el I emplea una canasta como agitador y el II emplea paletas para la agitación.

La bioequivalencia es la cualidad que demuestra que un medicamento es equivalente a otro en términos de calidad, eficiencia y seguridad, teniendo en cuenta que ambos tienen el mismo principio activo y dosis, pero diferente origen de fabricación [46].

Los enfoques para establecer especificaciones en disolución para productos genéricos se dividen en tres categorías, dependiendo de si existe o no una prueba oficial de monografía USP para el ingrediente activo a evaluar. Los nuevos productos farmacéuticos aprobados deben cumplir con los requisitos de la prueba de disolución de la USP (monografía exclusiva para cada ingrediente activo). Si estos existen, las tres categorías serían las siguientes [47]:

1. Prueba de Disolución de Productos Farmacéuticos USP Disponibles:

En este caso, la prueba de disolución de control de calidad es la prueba descrita en la monografía USP. La División de Bioequivalencia de la Oficina de Medicamentos Genéricos, recomienda tomar un perfil de disolución a intervalos de 15 minutos o menos usando el método USP para la prueba y 12 unidades del producto de referencia.

2. Prueba de disolución USP no disponible; Prueba de Disolución para Medicamento de Referencia disponible públicamente:

En este caso, un perfil de disolución a intervalos de 15 minutos de ensayo del producto y de la referencia debe ser realizado (12 unidades) utilizando el método aprobado para el medicamento de referencia. La División de Bioequivalencia también puede solicitar datos adicionales de ensayos de disolución como proceso de aprobación cuando sea necesario científicamente.

3. Prueba de disolución USP no disponible; Prueba de Disolución para Medicamento de Referencia no disponible públicamente:

En este caso, se recomienda una prueba de disolución comparativa bajo diferentes condiciones usando el producto de prueba y el medicamento de referencia. Las condiciones de la prueba de disolución pueden incluir diferentes medios de disolución (pH 1 a 6,8), adición de tensoactivo y uso del Aparato I y II con agitación variable.

Los perfiles de disolución pueden considerarse similares en virtud de (1) la similitud general del perfil y (2) la similitud en cada punto de disolución en el tiempo. La comparación de perfiles de disolución para dosificaciones orales puede realizarse por diferentes modelos donde el más empleado es el descrito a continuación [47]:

Modelo de enfoque independiente utilizando un factor de similitud:

Un modelo simple e independiente que utiliza un factor de diferencia (f1) y un factor de similitud (f2) para comparar perfiles de disolución, fue descrito por Moore J.W. y Flanner H.H. en 1996.

El factor de diferencia (f1) calcula el porcentaje (%) de diferencia entre las dos curvas en cada punto de medida en el tiempo y es considerado una medida del error relativo entre las dos curvas, se calcula con la Ecuación 7:

Ecuación 7
$$f1 = \{ [\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|] / [\sum_{t=1}^n R_t] \} 100$$

Donde n es el número de puntos medidos en el tiempo, R_t es el valor de disolución de la referencia (antes del cambio) en el tiempo t, y T_t es el valor de la disolución de la prueba (después del cambio) en el tiempo t.

El factor de similitud (f2) determina el porcentaje (%) de similitud entre dos curvas de disolución. Se calcula con la Ecuación 8:

Ecuación 8
$$f2 = 50 \text{ Log} \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} 100 \}$$

El procedimiento específico para determinar los factores de diferencia y similitud es el siguiente:

1. Determinar el perfil de disolución de los dos productos, antes y después de los cambios (12 unidades de cada uno)
2. Usando los valores medios de disolución de ambas curvas en cada intervalo de tiempo, calcular el factor de diferencia (f1) y el factor de similitud (f2) utilizando la Ecuación 7 y la Ecuación 8 respectivamente.
3. Para que las curvas sean consideradas similares, los valores de f1 deben estar cerca de 0 y los valores de f2 cerca de 100. Generalmente para asegurar igualdad o equivalencia de las dos curvas son aceptados valores de f1 hasta 15 (0-15) y valores de f2 mayores a 50 (50-100).

Este método independiente del modelo es el más adecuado para la comparación de perfiles de disolución cuando se tienen disponibles tres, cuatro o más puntos de disolución en el tiempo. Las

siguientes sugerencias deben ser tenidas en cuenta para la comparación de perfiles de disolución por este método:

- Las mediciones de disolución de los dos productos deben ser realizadas bajo las mismas condiciones. Los tiempos de muestreo para las dos referencias deben ser los mismos.
- Sólo debe considerarse un punto de medición después de una disolución del 85% de ambos productos.

Este método ha sido utilizado en el desarrollo de formulaciones farmacéuticas para determinar su similitud con los medicamentos de referencia en el mercado, así como también para determinar la similitud con los rangos establecidos en la monografía-USP para el API específico [48] [49].

1.5 Antecedentes

La presente investigación le dio continuidad y mayor profundidad, así como alcance a la tesis de maestría titulada "Active Pharmaceutical Ingredient Dissolution in a Polymer Melt" realizada por Laura Restrepo Uribe, del École Nationale Supérieure d'Arts et Métiers – ParisTech, Paris, Francia, y dirigida por María del Pilar Noriega, Ph.D. del Instituto de Capacitación e Investigación del Plástico y del Caucho – ICIPC, en la cual se trabajó con el ingrediente activo Ketoprofeno (KTO) y varios excipientes poliméricos, tales como, polivinil caprolactama-polivinil acetato-polietilen glicol (Soluplus®), polivinil acetato- polivinilpirrolidona (Kollidon® SR) y vinilpirrolidona-vinilacetato (Kollidon® VA 64). Empleando diseños de experimentos se determinaron las mejores condiciones de proceso en un mezclador interno o discontinuo, y de formulación farmacéutica. Para las condiciones de proceso se aplicaron dos velocidades de rotación de los rotores y diferentes temperaturas de proceso dependiendo de los excipientes poliméricos utilizados. Se formularon muestras binarias y ternarias con porcentaje de KTO desde 20 hasta 50%. La formulación con los mejores resultados fue la que contenía 35% Ketoprofeno, 33% Soluplus® y 32% Kollidon® SR, procesada a 120°C y 70 rpm y con un factor de llenado de la cámara del mezclador discontinuo del 60%. Esta formulación mostró una sola temperatura de transición vítrea (Tg) en el termograma por Calorimetría Diferencia de Barrido (DSC), indicando una solución sólida amorfa, y un perfil de disolución extendido a 12 horas. Adicionalmente, el trabajo se desarrolló en el marco del proyecto cofinanciado por Colciencias, llevado a cabo entre el Instituto de Capacitación e Investigación del Plástico y del Caucho - ICIPC, la Universidad del Norte y la empresa farmacéutica Procaps S.A. El proyecto fue titulado "Desarrollo de una nueva formulación farmacéutica y su proceso de manufactura para obtener una liberación modificada de un ingrediente activo de pobre solubilidad para la empresa Procaps S.A." En el proyecto cofinanciado por Colciencias se desarrollaron varios diseños de experimentos, diferentes formulaciones y condiciones de procesamiento para la extrusión farmacéutica o extrusión por fusión en caliente (HME por sus siglas en inglés: Hot Melt Extrusion). Se trabajó también con diferentes ingredientes activos de baja solubilidad y alta permeabilidad, Clase II según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutico y otros excipientes poliméricos como polióxido de etileno (Polyox™ N10), los copolímeros de etilmetacrilato, metilmetacrilato y trimetilamonio en proporciones de 1:2:0.1 (Eudragit® RS PO) y 1:2:0.2 (Eudragit® RL PO) respectivamente; y los excipientes poliméricos entéricos a base de hipromelosa acetato succinato en diferentes proporciones (Aqoat® AS-LG, Aqoat® AS-HG y Aqoat® AS-MG).

La tesis de maestría y el proyecto de investigación y desarrollo mencionados fueron la base de las solicitudes de patente US 2016/0193151 A1 y PCT WO 2016/111725 A1 de las cuales Laura Restrepo Uribe y María del Pilar Noriega son coinventoras junto con 2 coinventores de Procaps S.A. y un coinventor de la Universidad del Norte [48] [49].

Con base en los resultados obtenidos en el trabajo de maestría, se continúa con la formulación de 35% Ketoprofeno, 33% Soluplus® y 32% Kollidon® SR y se complementa el DoE para HME mencionado en la Tabla 2 del CAPÍTULO 2: MATERIALES Y MÉTODOS. Los tres niveles de cada factor del DoE se determinaron con respecto a las condiciones de proceso de la formulación seleccionadas en el trabajo de maestría, así para la temperatura de masa fundida se seleccionaron 115, 120 y 125°C; para la velocidad de rotación de los husillos se seleccionó 100, 110 y 120 rpm y para el factor de llenado de la extrusora se escogió 50, 60 y 70%.

El presente proyecto de investigación para el Doctorado en Ingeniería de la Universidad EAFIT fue cofinanciado parcialmente dentro del Programa Nacional en Ingeniería de Colciencias con el proyecto titulado “Desarrollo de nuevo proceso continuo y excipientes poliméricos para medicamentos antiinflamatorios que garanticen mayor eficacia y biodisponibilidad In Vitro”. Los otros dos cofinanciadores fueron el ICIPC y la Universidad EAFIT.

1.6 Propósito del trabajo

La extrusión farmacéutica o HME es un proceso que ha crecido en la industria farmacéutica porque incrementa la solubilidad de los ingredientes activos (API) y por lo tanto incrementa su biodisponibilidad, tema importante en la industria farmacéutica, ya que aproximadamente el 70% de los nuevos ingredientes activos son de baja solubilidad acuosa que implica baja biodisponibilidad y problemas de absorción en el tracto digestivo. El incremento de la solubilidad del ingrediente activo es posible porque por medio de HME se pueden producir dispersiones o soluciones sólidas amorfas de ingredientes activos poco solubles en agua en excipientes poliméricos solubles en agua o hidrofílicos. Si el ingrediente activo es soluble en agua, la solubilidad de éste se puede modificar mezclándolo con un excipiente polimérico poco soluble en agua o hidrofóbico o excipiente anfifílico, generando así un medicamento con perfil de liberación extendido.

La aplicación de HME está limitada a dos problemas técnicos: (1) el API o los excipientes poliméricos pueden degradarse a las altas temperaturas de procesamiento de los polímeros. Para evitar este problema y obtener una dispersión sólida homogénea y estable, el proceso de HME debe ser llevado a cabo bajo condiciones de extrusión mejoradas, (la temperatura de proceso, configuración o geometría de los husillos, velocidad de rotación de los husillos, entre otras) para evitar la degradación del API o excipiente polimérico y lograr la disolución del API en el excipiente polimérico, y (2) la estabilidad fisicoquímica del extruido durante su vida útil. La solubilidad del API en el excipiente polimérico decrece a medida que la temperatura disminuye desde la temperatura de proceso hasta la temperatura ambiente, lo que eventualmente permitiría que el API pudiera recrystalizar en la matriz polimérica. Esto dependería del sistema API-excipientes poliméricos seleccionado.

Diferentes factores pueden afectar la disolución de un API en excipientes poliméricos durante el proceso de HME, los factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas de los materiales, en este caso el ingrediente activo y los excipientes poliméricos, y los factores relacionados con el proceso de extrusión. En cuanto a las propiedades de los materiales es importante analizar su estructura química, miscibilidad, tamaño de partícula, densidad de empaque, ángulo de reposo, temperatura de transición vítrea para los polímeros amorfos, y temperatura de fusión para los polímeros semicristalinos e ingredientes activos cristalinos, ya que estas propiedades no solo afectan la disolución del ingrediente activo en excipientes poliméricos, sino que también juegan un papel muy importante en el procesamiento por HME. En cuanto a los factores de procesamiento, es importante determinar como la configuración o geometría de los husillos, la temperatura de proceso, el perfil de temperaturas en la

extrusora, la velocidad de rotación de los husillos y el factor de llenado afectan la disolución del ingrediente activo en excipientes poliméricos.

El estudio de la disolución de un ingrediente activo en los excipientes poliméricos es de gran importancia para determinar cómo se afecta el perfil de liberación in vitro del medicamento, esto con el objetivo de diseñar y desarrollar antiinflamatorios que logren una mayor eficacia in vitro del medicamento y una mejor solubilidad del ingrediente activo en excipientes poliméricos. Adicionalmente, se emplea la equivalencia in vitro de los prototipos de medicamento desarrollados, acorde con las regulaciones de la FDA y la monografía USP 41 específica para cápsulas de Ketoprofeno con liberación extendida.

Esta investigación también contribuye positivamente a la problemática de una baja difusión de nuevos conocimientos obtenidos de investigaciones y desarrollos (I+D) del sector farmacéutico, el cual se encuentra enmarcado en el sistema de patentes.

La presente propuesta de investigación plantea la siguiente pregunta:

¿Cómo se afecta la disolución de un ingrediente activo antiinflamatorio de baja solubilidad con dos excipientes poliméricos, al variar la configuración de los husillos y los parámetros de procesamiento, de tal manera que se garantice una mayor eficacia in vitro del medicamento y una mejor solubilidad del ingrediente activo en los excipientes?

Hipótesis

Diferentes condiciones de procesamiento para un ingrediente activo antiinflamatorio de baja solubilidad y excipientes poliméricos, producidas por un proceso mejorado de extrusión farmacéutica, tienen el potencial de garantizar una mayor eficacia in vitro del medicamento y una mejor solubilidad del ingrediente activo en los excipientes.

Objetivo general

Desarrollar un proceso continuo de extrusión farmacéutica para un medicamento antiinflamatorio, con un ingrediente activo de baja solubilidad, que garantice una mayor eficacia in vitro del medicamento y una mejor solubilidad del ingrediente activo en excipientes poliméricos

Objetivos específicos

- Optimizar un proceso continuo de extrusión farmacéutica para un medicamento antiinflamatorio que garantice una mayor eficacia in vitro del medicamento y una mejor solubilidad del ingrediente activo en excipientes poliméricos.
- Caracterizar excipientes poliméricos para la preparación de compuestos o formulaciones farmacéuticas, para un medicamento antiinflamatorio, que garantice una mayor eficacia in vitro del medicamento y una mejor solubilidad del ingrediente activo en los excipientes poliméricos

Cabe anotar que parte de los resultados obtenidos y descritos en el presente trabajo fueron publicados en el artículo científico [50] Restrepo-Urbe, L.; Ioannidis, N.; Noriega, M. P. Dissolution improvement of an active pharmaceutical ingredient in a polymer melt by hot melt extrusion. Journal of Polymer Engineering, volume 39, issue 2, pp. 186-196, 2019.

2 CAPÍTULO 2: MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Materiales

Para las aplicaciones de HME los excipientes poliméricos tienen que presentar características termoplásticas, deben ser térmicamente estables a la temperatura de extrusión empleada, sus temperaturas de transición vítrea (T_g) deben estar entre 50 y 180 °C según lo encontrado en la literatura, deben exhibir una baja higroscopicidad, y no pueden ser tóxicos [14]. A continuación se describen los excipientes poliméricos utilizados en el proyecto de investigación:

Soluplus®:

Es un copolímero de polivinil caprolactama (PVCL), polivinil acetato (PVA) y polietilen glicol (PEG) desarrollado por BASF. Soluplus® es un solubilizante polimérico con una estructura química anfifílica, Figura 17, desarrollado especialmente para el procesamiento de dispersiones sólidas. Debido a su carácter bifuncional, es capaz de actuar como una matriz polimérica para dispersiones sólidas y es capaz de solubilizar APIs poco solubles en agua [51]. Además, Soluplus® puede aumentar la biodisponibilidad de fármacos con baja solubilidad en agua. Soluplus® es soluble en solventes como la dimetilformamida (DMF), acetonitrilo, metanol, isopropanol, diclorometano, tetrahidrofurano (THF), entre otros, y es semisoluble en agua. Se emplea para la preparación de dispersiones sólidas por HME y modificación de los perfiles de disolución de los medicamentos. En la literatura se ha reportado el parámetro de solubilidad del Soluplus® con una variación que va de 20 a 23 MPa^{1/2} [3] [52] [53].

Kollidon® SR:

Es un copolímero de polivinil acetato (PVA) y polivinilpirrolidona (PVP) (8:2) de carácter no iónico con estructura anfifílica (Figura 18) desarrollado por BASF. Tiene excelente compresibilidad y fluidez. Es empleado como agente retardante y es apropiado para el desarrollo de formulaciones farmacéuticas con perfil de liberación extendido e independiente del pH. El polivinil acetato es un material pseudoplástico que produce una matriz coherente incluso bajo fuerzas de baja compresión. Cuando las tabletas entran en contacto con el líquido intestinal o gástrico, el PVP, soluble en agua, se filtra para formar poros a través de los cuales el ingrediente activo se difunde lentamente hacia afuera [28]. Kollidon® SR no contiene grupos iónicos y, por lo tanto, es inerte para las sustancias farmacológicas. El Kollidon® SR es soluble en solventes como la DMF y el THF, y es insoluble en agua (la parte de PVP es soluble en agua pero la parte de PVA es insoluble).

Ingrediente activo:

La investigación se desarrolló con el API Ketoprofeno (KTO), CAS No. 22071-15-4, es un ingrediente activo antiinflamatorio no esteroideo (NSAID), no selectivo, conocido también con el nombre de (RS)-2-(3-benzoylphenyl)-ácido propiónico y fórmula química $C_{16}H_{14}O_3$ (Figura 19). Tiene efecto antiinflamatorio y antipirético y es utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide aguda y crónica, osteoartritis y espondilitis [42] [54]. KTO está clasificado por el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) como un ingrediente activo Clase II debido a su alta permeabilidad y su baja solubilidad en agua, (< 1 mg/ml a 25°C) [55] [41] [56]. Debido a estas características, KTO es un buen candidato para mejorar su perfil de liberación, solubilidad y biodisponibilidad por HME. KTO presenta graves efectos secundarios en el sistema gastrointestinal, como sangrado gástrico, dispepsia, ulceraciones pépticas, entre otros [7] [43]. Estos efectos secundarios pueden ser minimizados empleando el ingrediente activo

en un medicamento de liberación extendida. Estas características hacen de KTO un excelente candidato para HME. En la literatura se ha reportado el parámetro de solubilidad del KTO alrededor de los $22.5 \text{ MPa}^{1/2}$ [34] [35].

El Ketoprofeno tiene una vida media en el plasma sanguíneo de 2 a 3 horas [57]. Esta corta vida media, así como las bajas dosis de administración necesarias, convierte al KTO en un ingrediente activo farmacéutico candidato para formulaciones con perfiles de liberación extendido o controlado [58] [59]. De hecho, uno de los desafíos que enfrenta la administración oral de medicamentos es lograr una concentración constante del ingrediente activo, en lugar de las grandes variaciones que generalmente resultan de la administración con medicamentos con perfiles de liberación inmediatos. Los medicamentos con perfiles de liberación extendido o controlado pueden ser bastante beneficiosos, ya que permiten el mantenimiento de los niveles terapéuticos requeridos en plasma sanguíneo con solo una dosis diaria del medicamento, lo que conduce a un mejor cumplimiento de la terapia del paciente.

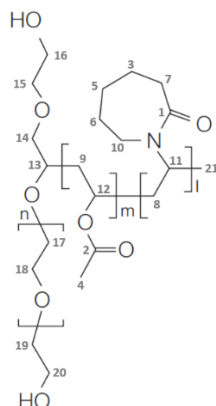


Figura 17: Estructura química del Soluplus®, [51]

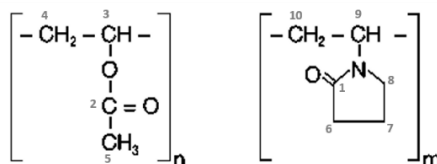


Figura 18: Estructura química del Kollidon® SR, [28]

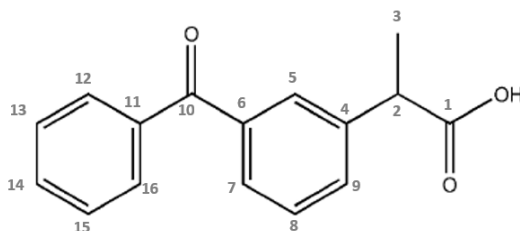


Figura 19: Estructura química del Ketoprofeno (KTO), [60]

2.2 Metodología

La presente investigación empleó una metodología principalmente cuantitativa, así como, de método científico para responder a la pregunta de investigación. La Figura 20 muestra la metodología aplicada en esta investigación. Se observa como en cada etapa se emplearon técnicas de caracterización y se eliminaron ciertos materiales y formulaciones que no cumplieron los criterios establecidos de cada etapa. Como se observa en la Figura 20 de la Etapa 2 se eliminaron materiales incompatibles entre sí y excipientes poliméricos que presentaron su temperatura de transición vítrea o punto de fusión por encima del punto de fusión del API, de la Etapa 3 se eliminaron las configuraciones o geometrías de los husillos que no permitieron un procesamiento estable, y de la Etapa 4 se eliminaron las formulaciones que después de procesadas no tuvieron el porcentaje de API establecido en el Diseño de Experimentos (DoE) y que no presentaron las características morfológicas y de estabilidad de una solución sólida amorfa. De este modo, al final de la Etapa 6 se obtuvo un prototipo de medicamento antiinflamatorio con un porcentaje de API deseado después del proceso, presentando una solución sólida amorfa con una sola Tg y el API molecularmente disperso en la matriz polimérica, así como el perfil de liberación extendido que cumplió con la Monografía USP 41.

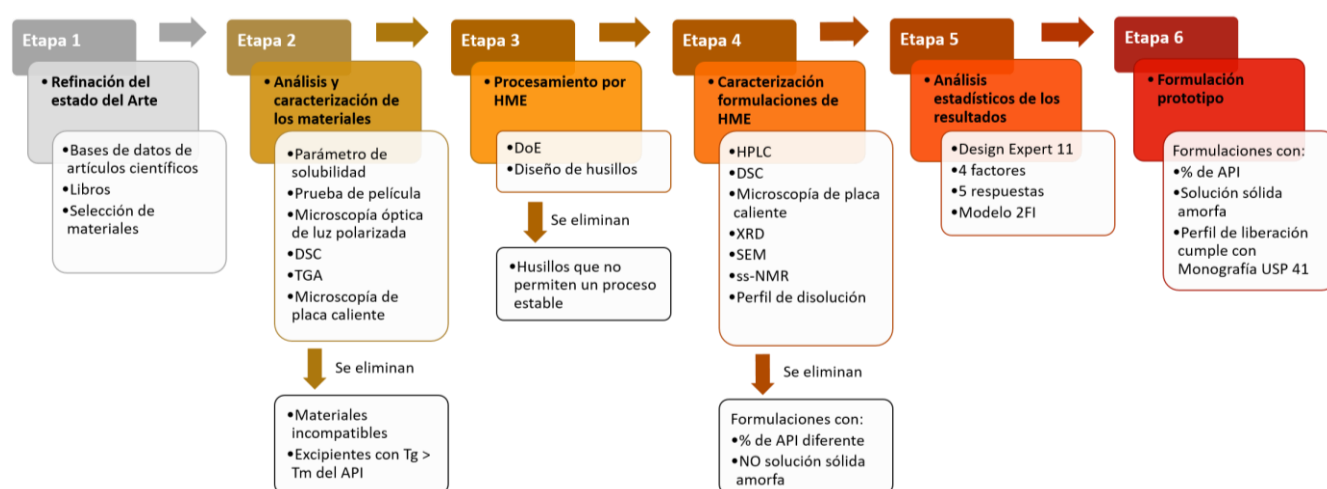


Figura 20: Metodología empleada en el proyecto de investigación

Cada etapa se describe a continuación.

Etapa 1: Refinación continua del estado del arte

A lo largo del proyecto se realizó una revisión permanente del estado del arte. Esto con el objetivo de contar con información reciente y actualizada acerca de la temática y pregunta de investigación y contar con los conocimientos necesarios para el desarrollo del mismo. Adicionalmente, se empleó la información hallada en el estado del arte para corroborar, confrontar y comparar los resultados publicados en la literatura con los resultados obtenidos durante el desarrollo del proyecto de investigación con el fin de encontrar correlaciones, similitudes y diferencias.

Esta búsqueda se realizó en todas las fuentes de información disponibles en el ICIPC y la Universidad EAFIT: bases de datos nacionales e internacionales de artículos científicos como Scopus, Science Direct, Wiley Online Library, entre otras; libros, regulaciones y normativas.

Etapa 2: Análisis y caracterización de los ingredientes activos, excipientes poliméricos y formulaciones desarrolladas

Fue importante estimar y analizar la miscibilidad y compatibilidad de los ingredientes (API) activos farmacéuticos con los excipientes poliméricos empleados en la investigación, ya que la disolución del API en excipientes poliméricos se afecta por estas propiedades de los materiales. De esta manera se eliminaron excipientes poliméricos con los que el API no es miscible y excipientes poliméricos que no son compatibles entre ellos. Los análisis de miscibilidad se realizaron por dos métodos:

- Por medio de la **predicción del parámetro de solubilidad** basados en el método de contribución de grupos descrito por Hoftyzer y Van Krevelen en 1976 [61]. El parámetro de solubilidad puede ser calculado por medio de la Ecuación 6 empleando las siguientes ecuaciones para el cálculo de los parámetros por contribución de las fuerzas de dispersión (δ_d Ecuación 9), por contribución de las fuerzas polares (δ_p Ecuación 10) y por contribución de los puentes de hidrógeno (δ_h Ecuación 11)

$$\text{Ecuación 9} \quad \delta_d = \frac{\sum F_{di}}{V}$$

$$\text{Ecuación 10} \quad \delta_p = \frac{\sqrt{\sum F_{pi}^2}}{V}$$

$$\text{Ecuación 11} \quad \delta_h = \frac{\sqrt{\sum E_{hi}}}{V}$$

La diferencia en el parámetro de solubilidad entre los materiales es comparada con un valor de referencia. Si la diferencia es menor a $7.0 \text{ MPa}^{1/2}$ los materiales se consideran miscibles Si la diferencia es mayor a $10 \text{ MPa}^{1/2}$, se consideran inmiscibles [33].

- Por medio de **Film casting o prueba de película delgada**: la técnica consiste en disolver el API y los polímeros en un solvente orgánico para preparar películas delgadas con un grosor constante. Se empleó la barra PA-5567 de BYK-Gardner GmbH con una abertura de $203.2 \mu\text{m}$, acorde con la viscosidad de las muestras, para preparar las películas delgadas con 35% de KTO, 33% de Soluplus® y 32% de Kollidon® SR, así como películas delgadas de los materiales puros como controles negativos (ausencia de API). El solvente es eliminado de la muestra por evaporación en un horno de vacío a 35°C y 100 mbar durante la noche. Las películas fueron analizadas por microscopía de luz polarizada a las 24, 72 horas, 1, 2, 3 y 4 semanas después de preparadas y fueron analizadas por DSC a la semana 1 y a la semana 4 para determinar la compatibilidad de los materiales, la presencia de cristales, la disolución del API en los excipientes poliméricos y la estabilidad preliminar de las muestras. Este método ayudó a determinar la compatibilidad del KTO con los excipientes poliméricos para analizar la estabilidad de la muestra en términos de no re-cristalización e interacción del KTO con el excipiente polimérico, eliminando de esta manera excipientes poliméricos que no sean compatibles con KTO o muestras que presenten re-cristalización. Como solvente se empleó Dimetilformamida, ya que disolvió tanto KTO como los excipientes poliméricos.
- **Microscopía óptica y de luz polarización**: técnica ampliamente conocida debido a su utilidad y a que las estructuras cristalinas pueden ser fácilmente identificadas. La microscopía óptica y de polarización pudo ser aprovechada para examinar la morfología de la muestra y para determinar la presencia de regiones cristalinas o amorfas. El microscopio de luz polarizada Leitz Laborlux 12 Pool S, con objetivos de aumento de 10, 20 y 50x, equipado con una cámara digital Nikon D60 de 10.2 MB-píxeles fue empleado para el análisis. En algunos casos, un filtro gamma fue empleado para un mejor análisis de la imagen.

- **Microscopía de placa caliente de luz polarizada:** Técnica óptica que permite observar en tiempo real la disolución del API en los excipientes poliméricos. Además, permitió observar el comportamiento cristalino y fusión de los cristales en el excipiente polimérico amorfo. Este análisis en tiempo real entregó información de la temperatura a la que los cristales del API se disuelven completamente en el excipiente polimérico fundido. Para el análisis se empleó una placa caliente (Hot Stage) de Metler Toledo en combinación con un microscopio óptico de luz polarizada de Carl Zeiss, con un objetivo de aumento de 6.3x. Las imágenes fueron capturadas por una cámara AxioCAM ICc 1. Las muestras se calentaron desde 30 hasta 200°C a una tasa de calentamiento de 20°C/min tomando fotografías cada 10°C o cuando fuera necesario. Los análisis de microscopía de placa caliente de luz polarizada se efectuaron en el Polymer Processing Institute – PPI en el New Jersey Institute of Technology in Newark, NY, Estados Unidos, durante pasantías programadas para complementar diferentes técnicas de caracterización.

Adicionalmente, fue importante caracterizar térmicamente el API y los excipientes poliméricos para determinar sus transiciones térmicas. Las temperaturas de transición vítrea de los polímeros amorfos y la temperatura de fusión del API o de los polímeros semicristalinos determinan la ventana de procesamiento para HME, optimizando la temperatura de proceso a la menor posible que asegure la fluidez y proteja de la degradación térmica tanto al API como a los excipientes poliméricos. Las técnicas empleadas para la caracterización térmica del API y excipientes poliméricos fueron las siguientes:

- **Calorimetría diferencial de barrido (DSC y MDSC):** es una de las técnicas más usadas para análisis térmico, ya que con ella es posible determinar las transiciones térmicas de un polímero en un rango de temperatura que va desde -180 °C hasta los 600 °C [62]. Un DSC Q200 de TA Instrumentos se empleó para dicha caracterización. La cámara se roció con nitrógeno a una tasa de 50 ml/min. Entre 12 y 15 mg de cada muestra se colocaron en una bandeja de aluminio sellada y fueron calentadas desde -20°C hasta 150°C a una tasa de 20°C/min. Todas las medidas se realizaron siguiendo la norma ASTM D-3418. Esta técnica permitió determinar el calor específico (C_p), la temperatura de transición vítrea (T_g) y la temperatura de fusión (T_m) de la muestra. El grado de cristalinidad también pudo ser analizado por esta técnica al comparar el calor de fusión de la muestra con la entalpía de una muestra 100% cristalina.
- **Análisis termogravimétrico (TGA y MTGA):** esta técnica mide el cambio físico, químico y en peso de la muestra en función de la temperatura, a una velocidad de calentamiento o enfriamiento constante, y en función del tiempo, a una temperatura constante. Determinó también la temperatura de degradación de los materiales. Al poderse emplear a temperatura constante sirvió para estudiar la estabilidad de la muestra durante cierto tiempo de residencia, en un equipo de procesamiento (mezclador interno, extrusora, entre otros). Un analizador termogravimétrico Q500 de TA Instruments fue empleado para los análisis. 15 mg de cada muestra se colocaron en una bandeja de aluminio sellada y se calentaron hasta 600°C en atmósfera de nitrógeno a una tasa de calentamiento de 10°C/min.

Etapa 3: Procesamiento y desarrollo de las formulaciones por HME

Para el desarrollo de las muestras de KTO por HME se usó una extrusora doble husillo corrotante Nano 16 marca Leistritz con un L/D de 26.25. La extrusora cuenta con una zona de alimentación con enfriamiento constante por recirculación de agua, una zona de desgasificación y dos zonas para transporte, plastificación, mezclado y presurización, las tres con calentamiento y enfriamiento por medio de aire comprimido, y un cabezal con sistema de calentamiento. El perfil de temperatura de la extrusora se seleccionó acorde con la formulación farmacéutica y con la configuración de los husillos empleada.

Se procesaron las formulaciones siguiendo un diseño de experimentos (DoE) factorial fraccional 3^3 truncado, tres factores, cada uno con tres niveles. Se varió la temperatura de masa fundida en 115, 120 y 125°C, la velocidad de rotación de los husillos en 100, 110 y 120 rpm; y el factor de llenado en 50, 60 y 70%, procesando 9 muestras que se pueden ver en la Tabla 2. Adicionalmente se emplearon dos configuraciones de husillo descritas en la Figura 39.

El DoE se utilizó para procesar las 9 formulaciones bajo dos configuraciones de husillo diferentes, empleando el perfil de temperatura de la extrusora adecuado para cada configuración de husillo, minimizando las temperaturas de cada zona de la extrusora, para obtener la temperatura de masa fundida objetivo: 115, 120 o 125°C.

El factor de llenado es el resultado del ajuste entre la velocidad de rotación de los husillos y el flujo másico de alimentación de sólido o la velocidad de alimentación del dosificador volumétrico. El factor de llenado se calculó con la Ecuación 4 descrita en el CAPÍTULO 1: ESTADO DEL ARTE [31]. La SG se determinó basada en la densidad de empaque del material sólido. Para la formulación de 35% Ketoprofeno, 33% Soluplus® y 32% Kollidon® SR, la densidad de empaque medida fue 0.43 g/cm³. El FV de la extrusora Leistritz Nano 16 es reportado en 0.9 cm³/diámetro de longitud. El FV depende de la configuración de los husillos y debe ser calculado para cada una de las configuraciones a emplear.

En la nomenclatura de las muestras, la primera parte corresponde al contenido de KTO, Soluplus® y Kollidon® SR, seguido de las condiciones de proceso: temperatura de masa fundida, velocidad de rotación de los husillos, velocidad del dosificador o flujo másico de alimentación de sólidos, el factor de llenado, y por último la configuración de husillos empleada.

Antes del procesamiento de las formulaciones por HME se realizó un premezclado de los materiales sólidos y fueron secados en un horno de vacío a 35°C y 100mbar por 12 horas aproximadamente. Esto con el objetivo de retirar la humedad del material antes de extruir y evitar aglomeraciones y problemas de transporte en la zona de alimentación, así como presencia de humedad en el interior de la extrusora.

Tabla 2: Diseño de experimentos para el desarrollo de muestras por HME para cada una de las configuraciones de husillo

Muestra	Temperatura de masa fundida (°C)	Velocidad de rotación de los husillos (rpm)	Flujo másico de alimentación de sólidos (Kg/h)	Factor de llenado (%)	Nombre de la muestra
1	115	100	0.413	50	35KTO-33SOLU-32SR-T115-100RPM-AS42-FF50-C1.x
2	115	110	0.632	70	35KTO-33SOLU-32SR-T115-110RPM-AS65-FF70-C1.x
3	115	120	0.584	60	35KTO-33SOLU-32SR-T115-120RPM-AS60-FF60-C1.x
4	120	100	0.575	70	35KTO-33SOLU-32SR-T120-100RPM-AS59-FF70-C1.x
5	120	110	0.537	60	35KTO-33SOLU-32SR-T120-110RPM-AS55-FF60-C1.x
6	120	120	0.489	50	35KTO-33SOLU-32SR-T120-120RPM-AS50-FF50-C1.x
7	125	100	0.489	60	35KTO-33SOLU-32SR-T125-100RPM-AS50-FF60-C1.x
8	125	110	0.451	50	35KTO-33SOLU-32SR-T125-110RPM-AS46-FF50-C1.x
9	125	120	0.689	70	35KTO-33SOLU-32SR-T125-120RPM-AS71-FF70-C1.x

x: corresponde a la configuración de husillos.

Etapas 4: Caracterización de las formulaciones desarrolladas por HME

Las formulaciones desarrolladas por HME se caracterizaron con el objetivo de determinar la influencia de la temperatura de masa fundida, la velocidad de rotación de los husillos, el factor de llenado, el perfil de temperatura y la configuración de los husillos en la disolución del KTO en los excipientes poliméricos Soluplus® y Kollidon® SR, así como la influencia de las diferentes variables en el perfil de disolución in vitro del medicamento. Con esto se pretende obtener un medicamento antiinflamatorio prototipo que

logre mayor eficacia in vitro del medicamento y una mejor solubilidad del API en Soluplus® y Kollidon® SR. Las técnicas de caracterización complementarias para esta etapa fueron las siguientes:

- **Comprobación de fórmula por HPLC:** debido a que se realiza un premezclado de los materiales en polvo antes del proceso de extrusión, las muestras extruidas fueron analizadas por HPLC para comprobar que el porcentaje de KTO es el correcto. Un HPLC modular 1200 Agilent Technologies equipado con un depósito cuaternario, degasificador de solvente, muestreador automático, horno de columna y detector de matriz de diodos. La separación del KTO se logró con una columna de 5 µm Zorbax XDB C18, 150 mm × 4,6 mm, diluida con una mezcla de metanol 0,1 M de buffer de acetato de amonio con pH 6,9, acetonitrilo y tetrahidrofurano (73: 20: 5: 2 v/v/v/v) como la fase móvil, inyectada a una tasa de 1 ml/min. La detección de KTO se llevó a cabo mediante absorbancia a 254 nm y el volumen de inyección fue de 20 µl. La solución estándar se preparó como se menciona en la referencia [63]. Las muestras se inyectaron en el HPLC por duplicado.
Los análisis de HPLC se realizaron en el Laboratorio de Procesos de la Universidad EAFIT.
- **Calorimetría diferencial de barrido (DSC y MDSC):** como se describió en la Etapa 2
- **Microscopía de placa caliente de luz polarizada:** como se describió en la Etapa 2
- **Difracción de rayos X (XRD):** Esta técnica de caracterización se basa en la ley de Bragg, Ecuación 12:

Ecuación 12

$$\lambda = 2 d \sin\theta$$

Donde rayos X paralelos golpean el cristal y se difractan en ángulos específicos (θ) relacionados con la distancia (d) entre las diferentes capas del cristal. Una huella digital característica llamada patrón de difracción, indica la cristalinidad de la muestra [14].

XRD se empleó como técnica de caracterización morfológica complementaria al DSC para determinar la presencia de cristales en la muestra, o comprobar, después de DSC, que se obtuvo una solución sólida amorfa.

Para el análisis por XRD se utilizó un sistema XPert PANalytical Empyrean Serie II-Alpha1 XRD marca Almelo. Las medidas del patrón de dispersión de rayos X se llevaron a cabo con una radiación de ánodo de cobre Cu α_1/α_2 , con una longitud de onda $\lambda = 1.5405 \text{ \AA}$, voltaje de 40 kV y una corriente de 30 mA. Todas las mediciones se realizaron de 3° a 80° 2θ con una velocidad de escaneo de $4^\circ/\text{min}$.

Los primeros análisis de XRD se desarrollaron en el Polymer Processing Institute – PPI en el New Jersey Institute of Technology in Newark, NY, Estados Unidos. Algunas verificaciones y muestras adicionales que se requirieron en la última etapa del desarrollo del proyecto se desarrollaron en el laboratorio del Grupo de Investigación Catalizadores y Adsorbentes de la Universidad de Antioquia en Medellín, Colombia.

- **Microscopía electrónica de barrido (SEM):** es una técnica de microscopía electrónica capaz de producir imágenes de alta resolución, hasta 10 nm, de la superficie de una muestra utilizando las interacciones electrón-materia. Utiliza un haz de electrones en lugar de un haz de luz para producir la imagen. La microscopía electrónica se empleó como técnica complementaria para confirmar la solución sólida amorfa de las muestras procesadas por HME. En algunas microfotografías SEM se observaron relieves relacionados con la preparación de las muestras y que no tienen relación con las estructuras cristalinas de KTO.
Se utilizó el microscopio electrónico de barrido LEO Field Emission Gun Digital SEM operado a un voltaje acelerado de 10 KeV. Las muestras fueron recubiertas con una capa delgada de carbono por medio del equipo Bal-Tee Med 020 Sputter Coater antes de la obtención de las imágenes.

Los análisis SEM se desarrollaron en el Polymer Processing Institute – PPI en el New Jersey Institute of Technology in Newark, NY, Estados Unidos, durante una pasantía programada para caracterizaciones complementarias.

- **Resonancia magnética nuclear (NMR):** Técnica de caracterización que se empleó en sólidos, ya que ayudó a analizar la interacción física entre el API y el excipiente polimérico y entre los excipientes poliméricos entre sí. Adicionalmente, permitió analizar la miscibilidad y disolución del API en excipientes poliméricos, la homogeneidad o heterogeneidad de la muestra, la estructura molecular, y permitió estudiar posibles cambios o no cambios del API después de ser procesado a altas temperaturas [64] [65], por ejemplo por HME.

Las muestras fueron analizadas por Resonancia Magnética Nuclear en estado sólido (ss.NMR) en un equipo Bruker GmbH, con un campo magnético de 9.4 Tesla y arquitectura Wide Bore, y una consola Avance III. Las mediciones se hicieron usando una sonda DVT H-F/X/Y de tres canales equipada con un estator de 4mm. Las muestras fueron maceradas hasta un tamaño de partícula de 125 micras. Posteriormente empacadas en rotores de Circonio de 4mm y todas las mediciones se hicieron a 24.85°C (298K). Todas las muestras fueron medidas en condiciones MAS a una velocidad de rotación 10 kHz. Para todas las muestras se midieron los espectros CP/MAS $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ a frecuencias 100.60 y 400.05 MHz para los canales de ^{13}C y ^1H , respectivamente. La condición Hartman-Hann se realizó usando un campo de radiofrecuencia de 62.5 KHz y tiempo de contacto de 3 ms, con una rampa de amplitud variable 70100. El tiempo de adquisición fue de 30 ms, y 2074 puntos de digitalización con una ventana espectral de 34965 Hz, y un tiempo de espera de 2.0 s. Se usó una secuencia espinal 64 para desacoplamiento protónico durante la adquisición. Se emplearon 1024 escaneos para la adquisición de los espectros. La FID (“Free Induction Decay”) fue procesada siguiendo un procedimiento estándar usando el software TopSpin 3.5pl6, siguiendo los siguientes pasos: 1. Apodización usando una ventana exponencial con un LB de 20, transformación de Fourier con 4K puntos y 3 ajustes de fase. Se empleó el software TopSpin 4.0.6 para la operación del equipo, adquisición y tratamiento de datos.

Las muestras fueron caracterizadas por esta técnica, bajo el análisis de la secuencia de pulsos ^{13}C CP TOSS / MAS (“Cross Polarization Total Suppression of Spinning Sidebands / Magic Angle Spinning”). Esto significa que se obtuvo un espectro de Carbono 13 bien definido, de alta resolución y sin picos ruido gracias a la secuencia CP que incrementa la resolución y definición del espectro, la secuencia TOSS que elimina picos ruido o “sidebands” generados por la velocidad de rotación de la muestra dentro del equipo, y la secuencia MAS que elimina los componentes anisotrópicos en el espectro.

Los análisis de ss-NMR fueron realizados en el Laboratorio de Resonancia Magnética Nuclear de la Universidad Industrial de Santander en Bucaramanga, Colombia, durante pasantías programadas para caracterizaciones complementarias.

- **Perfil de disolución:** Técnica in vitro que se utilizó para el análisis de solubilidad por lo cual se conoce el perfil de disolución del medicamento que contiene el ingrediente activo y el excipiente polimérico. Los porcentajes de liberación permitidos para cada tiempo, ya sea en perfil de liberación inmediato o perfil de liberación extendido, fueron tomados de la Farmacopea y las Monografías USP específicas para el ingrediente activo. Las muestras desarrolladas fueron comparadas con los valores descritos en la Monografía USP 41 específica para Ketoprofeno en cápsula dura de liberación extendida. Adicionalmente fueron comparados entre sí para determinar la similitud entre ellos. Esto pudo realizarse calculando el factor de diferencia f1, Ecuación 7, y el factor de similitud f2, Ecuación 8. Para que dos curvas sean consideradas similares, son aceptados valores de f1 de 0 a 15, y valores de f2 mayores a 50.

Los perfiles de liberación fueron realizados según los lineamientos de la Monografía USP 41 específica para cápsula dura de KTO con perfil de liberación extendido. Se prepararon cápsulas con la muestra en polvo con un tamaño de partícula promedio de 180 μm (US malla 80) equivalente a 150 mg de KTO. Los ensayos se realizaron a 37°C, con agitador de paletas tipo

Aparato II a 50 rpm en 1000 ml de buffer fosfato como medio a un pH 6.8. La detección del KTO se realizó por medio de un HPLC modular 1200 Agilent Technologies a 254 nm y un volumen de inyección de 20 µl.

- **Estimación de la estabilidad por DSC:** El DSC se empleó para estimar la estabilidad de las muestras procesadas por HME, analizando las muestras inmediatamente después de procesadas y unos meses después de procesadas. Si la muestra era inestable, mostraría cambios en el termograma del DSC, por ejemplo presencia de cristales de KTO, si éste recristalizó durante el tiempo de almacenamiento. Se empleó el DSC como se describe en la Etapa 2.

Etapas 5: Análisis estadísticos de los resultados

Los resultados obtenidos se analizaron estadísticamente para entender la influencia de las condiciones de procesamiento en el perfil de liberación de KTO, el factor de diferencia f1 y el factor de similitud f2. Para el análisis estadístico se empleó el software Design Expert 11. Como valores de entrada se utilizaron 3 factores numéricos continuos: la temperatura de masa fundida, la velocidad de rotación de los husillos y el factor de llenado, y un factor categórico: la configuración o geometría de los husillos. Como variables respuesta se estudiaron 5: el porcentaje de liberación de KTO en la hora 1 (Monografía 1h), el porcentaje de liberación de KTO en la hora 4 (Monografía 4h), el porcentaje de liberación de KTO en la hora 8 (Monografía 8h), el factor de diferencia f1 y el factor de similitud f2. Se implementó el modelo 2FI (*Two Factor Interaction*) y se analizaron las áreas de respuesta. La Tabla 3 muestra la matriz del diseño de experimentos analizado.

Tabla 3: Matriz del Diseño de Experimentos

Factor A Temp. Masa Fundida (°C)	Factor B Vel. Rotación (rpm)	Factor C Factor Llenado (%)	Factor D Configuración Husillo	Respuesta R1 Monografía 1h (%)	Respuesta R2 Monografía 4h (%)	Respuesta R3 Monografía 8h (%)	Respuesta R4 Factor Diferencia f1	Respuesta R5 Factor Similitud f2
115	100	50	1	42.6	57.4	70.3	23	38
120	100	70	1	12	58.7	79.7	9	56
125	100	60	1	55	82	94.6	21	35
115	110	70	1	19.5	56.8	80.1	10	55
120	110	60	1	19.9	76.3	89.2	6	63
125	110	50	1	29	84	95.5	12	49
115	120	60	1	19	61.8	88.2	4	73
120	120	50	1	14.4	59.7	85.8	7	64
125	120	70	1	40	87.5	95.5	18	41
115	100	50	5	22.7	86.4	91.8	11	49
120	100	70	5	15.8	58.7	83.5	7	62
125	100	60	5	37.5	87.2	94.6	17	42
115	110	70	5	21.2	68.7	85.9	5	70
120	110	60	5	22	79.5	88.9	9	56
125	110	50	5	49.4	94.8	95.4	24	34
115	120	60	5	29.9	79	93.3	11	53
120	120	50	5	12.5	75	87.5	9	58
125	120	70	5	39.2	93.5	96.8	20	38

Etapas 6: Selección de las formulaciones prototipo

Se seleccionaron las formulaciones prototipo que cumplieron con el porcentaje de API deseado después del proceso, que presentaron una solución sólida amorfa con una sola Tg y el API molecularmente disperso en la matriz polimérica, así como con el perfil de liberación, cumpliendo con los porcentajes determinados en la Monografía USP 41 específica para Ketoprofeno en Cápsula Dura con Liberación Extendida. La Monografía USP 41 determina unos valores máximos y mínimos de porcentaje de liberación para que la formulación sea aceptada. Los valores son entre 10 y 20% en la primera hora, entre 55 y 80% a las 4 horas y más del 80% de liberación de KTO a las 8 horas. Las formulaciones farmacéuticas que cumplieron con estas características fueron consideradas como formulaciones prototipo de un medicamento antiinflamatorio.

3 CAPÍTULO 3: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Caracterización de Ketoprofeno y excipientes poliméricos empleados

A continuación se describen los resultados obtenidos de las caracterizaciones realizadas al ingrediente activo antiinflamatorio Ketoprofeno (KTO) y a los excipientes poliméricos Soluplus® y Kollidon® SR, así como las caracterizaciones previas al proceso de extrusión de la formulación que contiene 35% KTO, 33% Soluplus® y 32% Kollidon® SR. Las caracterizaciones y resultados de Resonancia Magnética Nuclear en estado sólido (ss-NMR) se encuentran en el numeral 3.3 “Análisis de la interacción entre KTO y los excipientes poliméricos” del presente capítulo.

Para determinar la miscibilidad de Ketoprofeno (KTO) en los excipientes poliméricos Soluplus® y Kollidon® SR, se estimó el parámetro de solubilidad (δ) de cada uno de ellos siguiendo el método de Hoftyzer y Van Krevelen empleando la contribución de grupos según la tabla descrita en el Capítulo 7 del libro “Properties of Polymers” [61]. Por medio de la contribución de grupos se analizó la estructura química de cada material. Materiales con diferencia en los δ inferiores a 7 MPa^{1/2} se consideran miscibles, mientras que compuestos con diferencia en los δ superiores a 10 MPa^{1/2} se consideran inmiscibles [24] [33]. La estimación de los parámetros de solubilidad para KTO, Soluplus® y Kollidon SR se encuentran en la Tabla 4, Tabla 5 y Tabla 6 respectivamente.

Tabla 4: Estimación del parámetro de solubilidad de KTO

Grupo	Cantidad	F _{di}	F _{pi} ²	E _{hi}	V
Fenilo	2	2860	24200	0	142,8
=O	2	200	320000	6000	7,6
-OH	1	210	250000	20000	10
-CH ₃	1	420	0	0	33,5
>CH-	1	80	0	0	-1
=C<	1	70	0	0	-5,5
Sumatoria		3840	594200	26000	187,4

$$\delta_d = 20,49 \text{ MPa}^{1/2}$$

$$\delta_p = 4,11 \text{ MPa}^{1/2}$$

$$\delta_h = 11,78 \text{ MPa}^{1/2}$$

$$\delta = 23,99 \text{ MPa}^{1/2}$$

Tabla 5: Estimación del parámetro de solubilidad para Soluplus®

Grupo	Cantidad	F _{di}	F _{pi} ²	E _{hi}	V
OH-	2	420	500000	40000	20
O=	6	600	960000	18000	22,8
CH ₃	2	840	0	0	67
CH ₂	9	2430	0	0	144,9
>CH-	3	240	0	0	-3
=C<	1	70	0	0	-5,5
Ciclo	1	1620	0	0	71,4
>N-	1	20	640000	5000	-9
Sumatoria		6240	2100000	63000	308,6

$$\delta_d = 20,22 \text{ MPa}^{1/2}$$

$$\delta_p = 4,70 \text{ MPa}^{1/2}$$

$$\delta_h = 14,29 \text{ MPa}^{1/2}$$

$$\delta = 25,20 \text{ MPa}^{1/2}$$

Tabla 6: Estimación de los parámetros de solubilidad para Kollidon® SR

Grupo	Cantidad	F _{di}	F _{pi} ²	E _{hi}	V
CH ₃	3	1260	0	0	100,5
CH ₂	2	540	0	0	32,2
>CH-	2	160	0	0	-2
O=	3	300	480000	9000	11,4
>N-	1	20	640000	5000	-9
=C<	1	70	0	0	-5,5
Ciclo	1	1620	0	0	16
Sumatoria		3970	1120000	14000	143,6

$$\delta_d = 27,65 \text{ MPa}^{1/2}$$

$$\delta_p = 7,37 \text{ MPa}^{1/2}$$

$$\delta_h = 9,87 \text{ MPa}^{1/2}$$

$$\delta = 30,27 \text{ MPa}^{1/2}$$

La diferencia del δ entre KTO y Soluplus® es de $1,21 \text{ MPa}^{1/2}$, la diferencia entre KTO y Kollidon® SR es de $6,28 \text{ MPa}^{1/2}$ y la diferencia entre Soluplus® y Kollidon® SR es de $5,07 \text{ MPa}^{1/2}$. Las diferencias de los parámetros de solubilidad entre los 3 componentes del sistema es inferior a $7 \text{ MPa}^{1/2}$ lo que conlleva a que el sistema sea considerado como miscible. Estos resultados sugieren que Soluplus® y Kollidon® SR son excelentes candidatos para el procesamiento de KTO por medio de HME para el desarrollo de una formulación farmacéutica de liberación extendida.

Para determinar la compatibilidad del sistema de KTO en Soluplus® y Kollidon® SR, se empleó la técnica de Película Delgada o Film Casting. La Figura 21 muestra las imágenes del seguimiento de un cristal de KTO por medio de microscopía óptica de luz polarizada en el tiempo 0 (en el momento de la preparación de la película), a las 24 y a las 72 horas después. Las imágenes a 1, 2, 3 y 4 semanas después de preparada la película fueron tomadas con una cámara digital. El KTO es un API cristalino, por lo tanto era de esperarse la cristalización de la película.

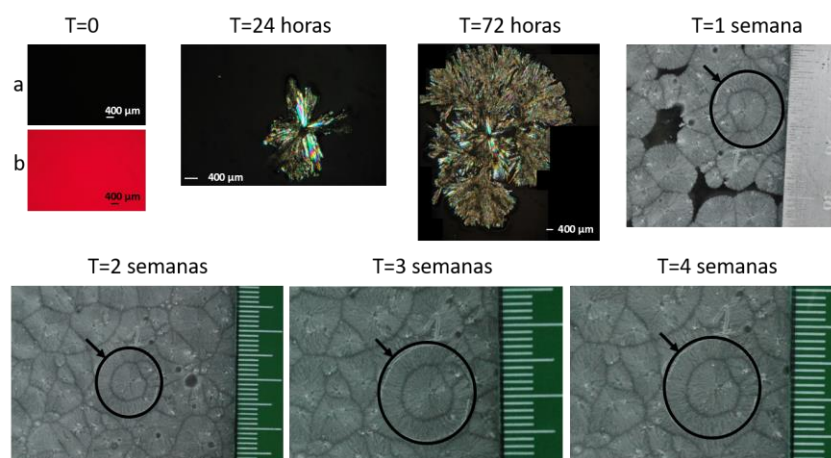


Figura 21: Imágenes de un cristal en la película de KTO.

La Figura 22 muestra termograma con el primer calentamiento del DSC de la película delgada de KTO a 1 y 4 semanas de preparada la película donde, según la Figura 21, desde la primera semana la película se encontraba altamente recristalizada. Esto puede corroborarse por el DSC, ya que se encuentra el pico de fusión característico de KTO desde la semana 1. Comparando los dos termogramas de la Figura 22, se observa un aumento en el calor específico a la semana 4, lo que indica que aumenta el grado de cristalización entre la semana 1 y la semana 4 después de preparada la película. Este resultado muestra como el KTO es altamente cristalino, y requeriría los excipientes poliméricos adecuados para obtener una solución sólida amorfa, en la cual el KTO se encuentre no solo disperso, sino también estable en estado amorfo.

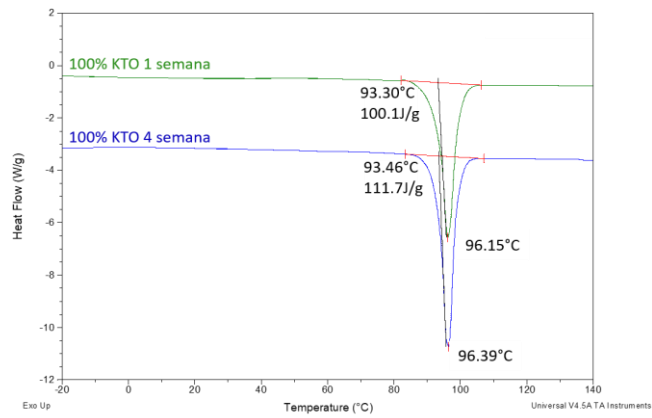


Figura 22: Termograma de la película delgada de KTO. Seguimiento a 1 y 4 semanas.

La Figura 23 muestra la microscopía óptica de luz polarizada de las películas delgadas de 100% Soluplus® y la Figura 24 muestran los análisis por DSC a una semana y a la cuarta semana. Se puede observar tanto en la Figura 23 como en la Figura 24 que la película permanece en estado amorfo por 4 semanas sin mostrar ningún cambio en este período de tiempo.

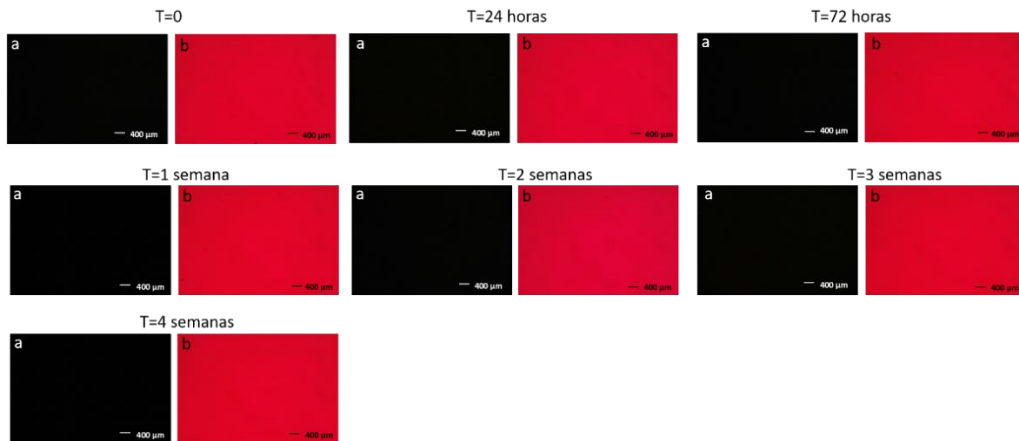


Figura 23: Microscopía óptica de Luz polarizada de la película delgada de Soluplus®

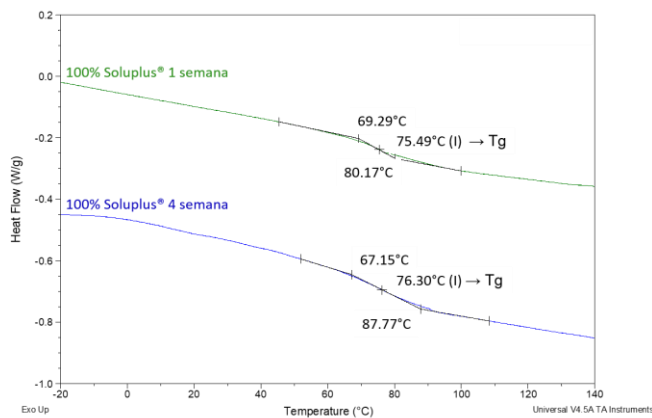


Figura 24: Termograma de la película delgada de Soluplus®. Seguimiento a 1 y 4 semanas

La Figura 25 muestra la microscopía óptica de luz polarizada de las películas delgadas de 100% Kollidon® SR, y la Figura 26 muestra su análisis por DSC a la semana 1 y a la semana 4. Se puede observar tanto en la Figura 25 como en la Figura 26 que la película permanece en estado amorfo por 4 semanas. En la Figura 25 se observan unas estructuras tipo micelas, imágenes b. Estas estructuras se atribuyen a las interacciones hidrofílicas-hidrofóbicas de la estructura química del Kollidon® SR.

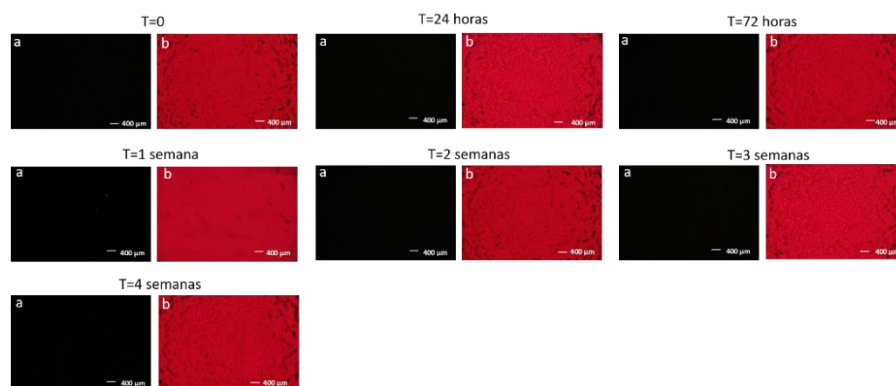


Figura 25: Microscopía óptica de Luz polarizada de la película delgada de Kollidon® SR

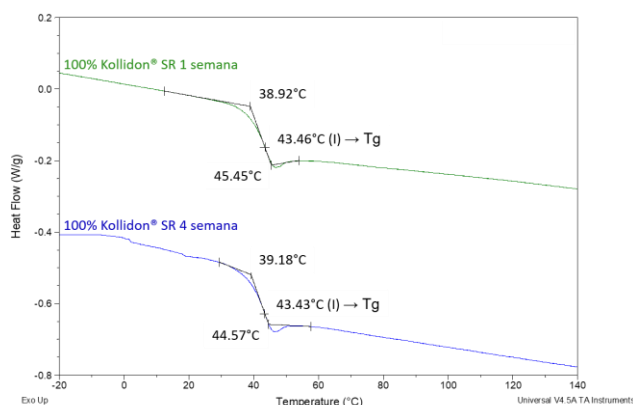


Figura 26: Termograma de la película delgada de Kollidon® SR. Seguimiento a 1 y 4 semanas

La temperatura de transición vítrea del segundo calentamiento de las películas delgadas de Soluplus® y Kollidon® SR en el DSC, se encuentra desplazada entre 1 y 2°C con respecto a la caracterizada por DSC del material puro (Figura 30 y Figura 31), esto puede deberse a la interacción del solvente empleado en la preparación de la película y/o al proceso de extracción del solvente, el cual se realiza en un horno de vacío a 35°C, 100 mbar por mínimo 3 horas.

La Figura 27 muestra la microscopía óptica de luz polarizada de las películas delgadas con 35% KTO, 33% Soluplus® y 32% Kollidon® SR (35KTO-33Solu-32SR), analizadas a diferentes tiempos para realizar el seguimiento de estabilidad en cuanto a la recristalización del KTO en la muestra, como se puede ver en la figura, no se observan cristales en la muestra durante el tiempo de análisis, 4 semanas. Este resultado fue soportado por análisis de DSC, Figura 28, donde se observa el termograma del segundo calentamiento de la película delgada en el DSC, comparando el termograma a la semana 1 y a la semana 4. El termograma muestra una sola temperatura de transición vítrea, demostrando que el KTO es soluble en Soluplus® y Kollidon® SR en las concentraciones empleadas y que se obtiene una solución sólida amorfa. Las películas fueron estables por un período de 4 semanas, donde no se presentó recristalización de KTO durante este tiempo.

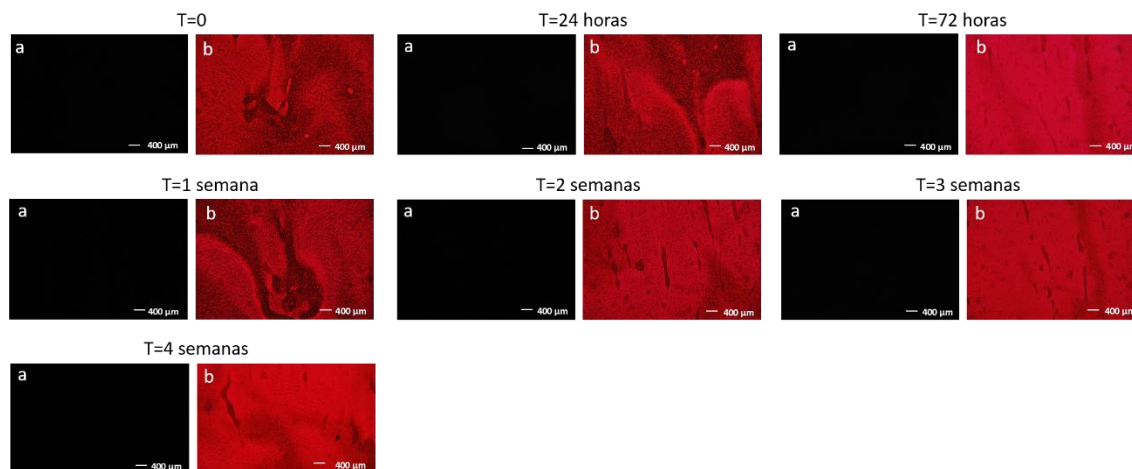


Figura 27: Microscopía óptica de Luz polarizada de la película delgada de 35KTO-33Solu-32SR

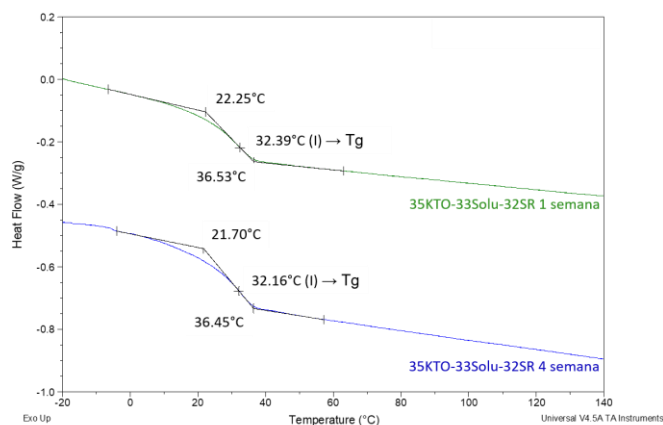


Figura 28: Termograma de la película delgada de 35KTO-33Solu-32SR. Seguimiento a 1 y 4 semanas

Para cada tiempo de análisis de las Figura 21, Figura 23, Figura 25 y Figura 27 se presentan dos imágenes a y b. La diferencia entre las dos imágenes radica en que en la imagen b se empleó un filtro gama que les confiere el color rosado sin eliminar el efecto de luz polarizada del microscopio. Esto se empleó con el objetivo de poder observar unas estructuras que se forman en la película delgada tipo micelas del Kollidon® SR (Figura 25). Estas estructuras pueden deberse a la interacción hidrofílica-hidrofóbica de la molécula del excipiente polimérico. Estas mismas estructuras son encontradas en las películas delgadas de la formulación 35KTO-33Solu-32SR (Figura 27) con una distribución menos homogénea a lo largo de la película. Existe también la interacción hidrofílica-hidrofóbica con el Soluplus® y el KTO.

Para caracterizar térmicamente los materiales y obtener la ventana de procesamiento más adecuada se emplearon las técnicas de caracterización DSC o Calorimetría Diferencial de Barrido y el TGA o Análisis Termogravimétrico. La diferencia entre el primer y el segundo calentamiento del DSC radica en que en el primer calentamiento se muestra la historia térmica de la muestra. Para análisis comparativos entre las muestras, es recomendable analizar las transiciones del segundo calentamiento, ya que cuenta con velocidades de enfriamiento y calentamiento controladas. Para los ingredientes activos, el punto de fusión se obtiene en el primer calentamiento. El primer calentamiento

no puede superar la temperatura de degradación del API, si esta temperatura se supera se degradaría el ingrediente activo.

La Figura 29 muestra la caracterización térmica del KTO realizada por DSC y TGA. En el primer calentamiento se puede ver el punto de fusión de KTO a los 97.08°C y su calor de fusión en 129.5 J/g. En el TGA se puede determinar su temperatura de degradación alrededor de los 170°C. Estas dos caracterizaciones permiten ver que el KTO puede ser procesado por el Caso II de HME, donde la temperatura de procesamiento puede ser ligeramente superior a la temperatura de fusión del ingrediente activo.

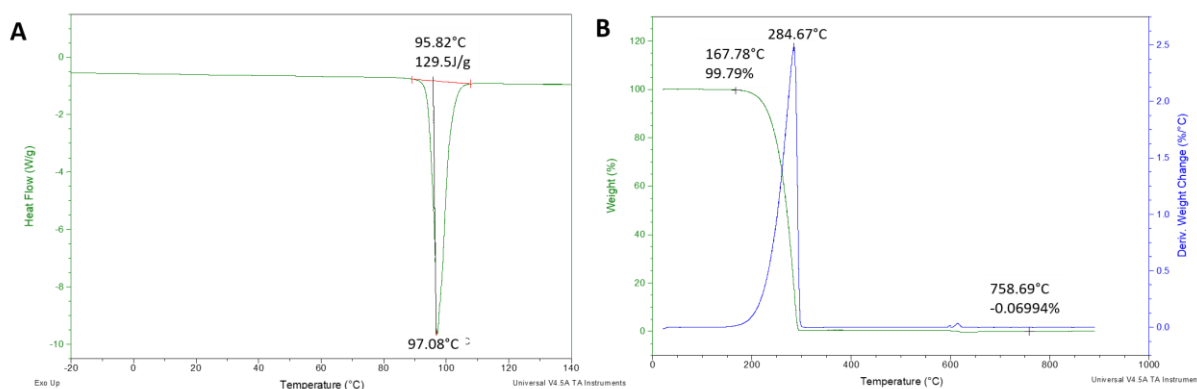


Figura 29: Caracterización térmica del Ketoprofeno. A: termograma del primer calentamiento en el DSC. B: TGA.

En la Figura 30 se observa la caracterización térmica del Soluplus® realizada por DSC y TGA. En el segundo calentamiento se observa la temperatura de transición vítrea del Soluplus® a 77.29°C. En el TGA se puede determinar su temperatura de degradación alrededor de los 225°C. En la Figura 30 C se observa una pérdida de masa de alrededor de 4.5% a una temperatura de 48.29°C, esta pérdida de masa está asociada a la humedad en la muestra, ya que el Soluplus® es higroscópico, se han reportado cambios de masa de hasta el 37,6% cuando se encuentra bajo una humedad relativa del 95% [51].

En la Figura 31 se observa la caracterización térmica del Kollidon® SR realizada por DSC y TGA. En el segundo calentamiento (Figura 31 B) solo se observa una temperatura de transición vítrea (Tg) del Kollidon® SR, a los 42.56°C. En la literatura se reportan dos transiciones vítreas para este excipiente polimérico, una alrededor de los 40°C y otra alrededor de los 165°C [28] [66], sin embargo, en el equipo empleado y bajo las condiciones de análisis la segunda Tg no es evidente. Se determinó la Tg del Kollidon® SR a 42.56°C. En el TGA (Figura 31 C) se puede determinar su temperatura de degradación alrededor de los 220°C. En el TGA se observa una pérdida de masa de aproximadamente 4.4% a los 47.04°C. Esta pérdida de masa puede deberse a humedad en la muestra, ya que la polivinilpirrolidona, copolímero de Kollidon® SR, es sensible a la humedad.

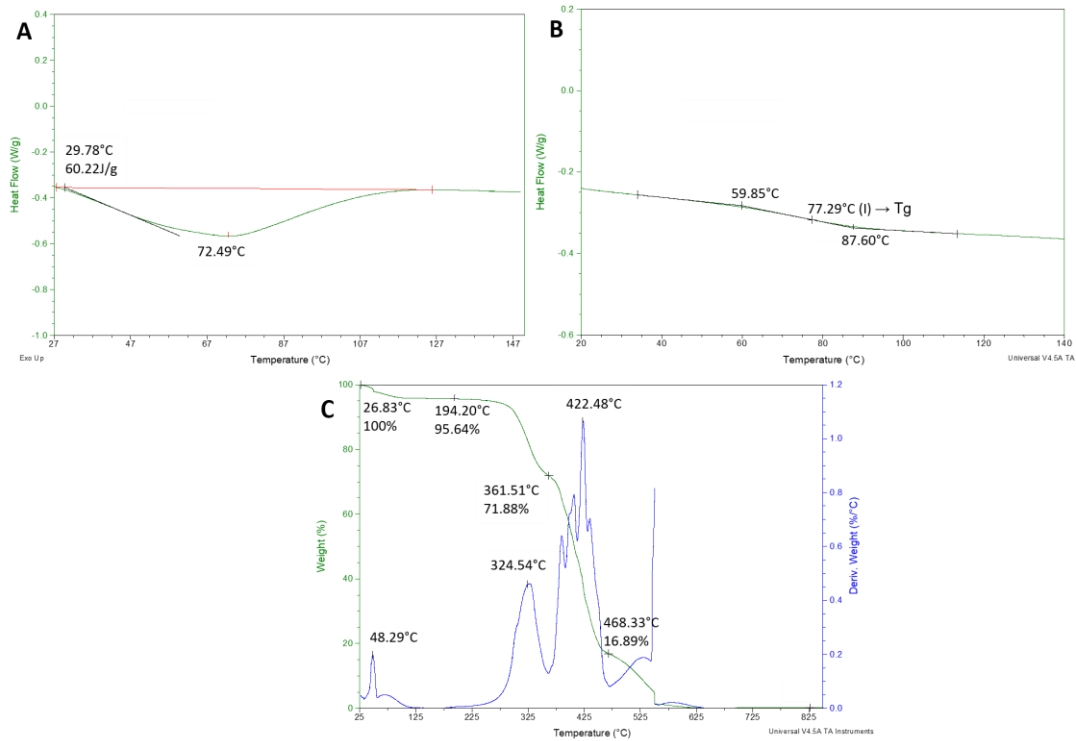


Figura 30: Caracterización térmica de Soluplus®. A: Termograma del primer calentamiento en el DSC. B: Termograma del segundo calentamiento en el DSC. C: TGA.

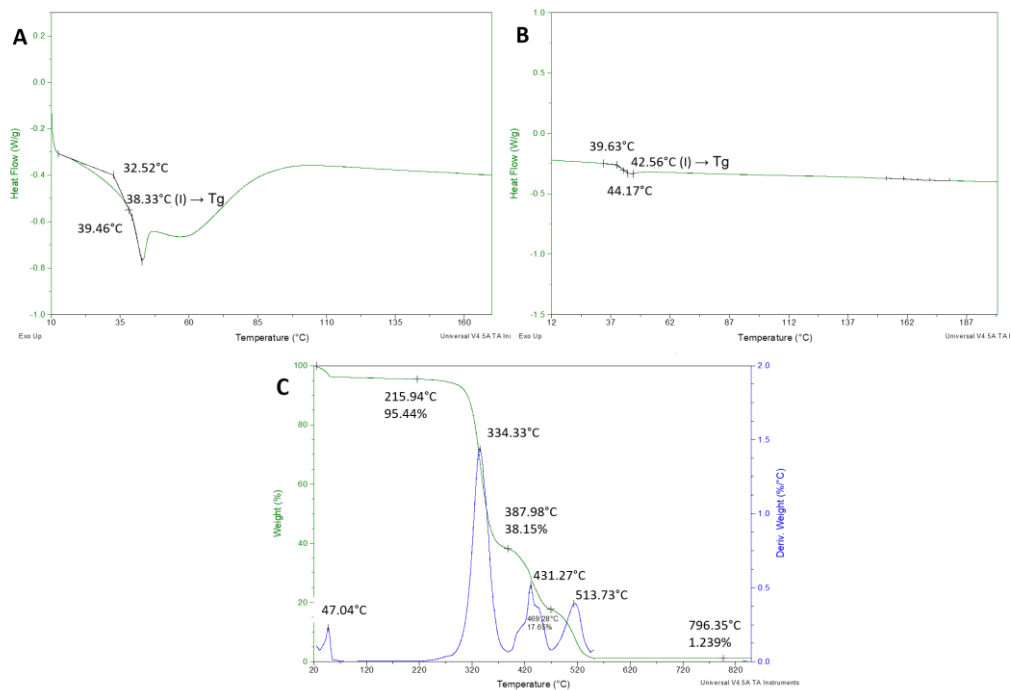


Figura 31: Caracterización térmica de Kollidon® SR. A: Termograma del primer calentamiento en el DSC. B: Termograma del segundo calentamiento en el DSC. C: TGA

La Figura 32 muestra el primer calentamiento de las mezclas físicas (PM) de las formulaciones binarias de 50% Soluplus® y 50% Kollidon® SR (50Solu-50SR), 50% KTO y 50% Soluplus® (50KTO-50Solu), 50% KTO y 50% Kollidon® SR (50KTO-50SR), y formulación ternaria de 35% KTO, 33% Soluplus® y 32% Kollidon® SR (35KTO-33Solu-32SR) en el DSC. Con la caracterización de las PM binarias se puede ver como el KTO se disuelve un 18% en cada uno de los excipientes poliméricos, mientras que en la PM ternaria el KTO se disuelve el 40%. Esta disolución del KTO en los excipientes poliméricos se da solo por la acción del calentamiento en el DSC, estos hallazgos muestran la importancia del proceso de HME para la disolución completa de KTO en los excipientes poliméricos y para que el API se encuentre y mantenga en estado amorfo. En la figura también se puede observar que la T_g que predomina en la PM ternaria es la T_g relacionada con el Kollidon® SR, pues la T_g es muy similar a la T_g de la PM binaria de KTO con Kollidon® SR.

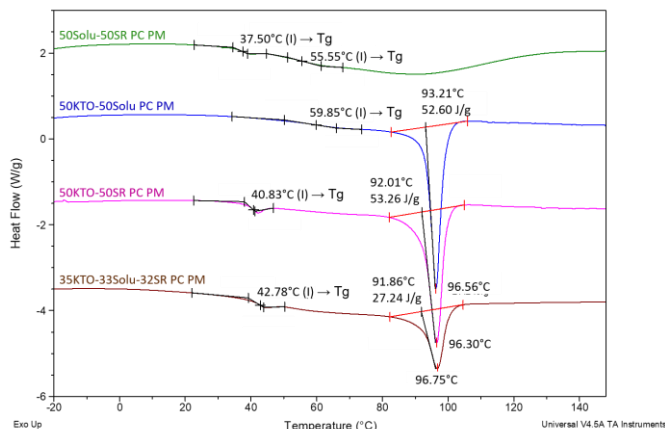


Figura 32: Caracterización térmica de las mezclas físicas (PM) por medio del primer calentamiento en el DSC

La Figura 33, Figura 34 y Figura 35 muestran las imágenes de la microscopía de placa caliente de KTO, Soluplus® y Kollidon® SR respectivamente. En la Figura 33 se ve como los cristales del KTO van fundiendo entre 90 y 100°C. Este resultado está en concordancia con las medidas del DSC, donde se reconoce el punto de fusión del KTO a 97°C.

En la Figura 36 se muestra la microscopía de placa caliente de la mezcla física (PM) de 35KTO-33Solu-32SR. En la figura se observa la fusión de los cristales de KTO entre 90 y 100°C.

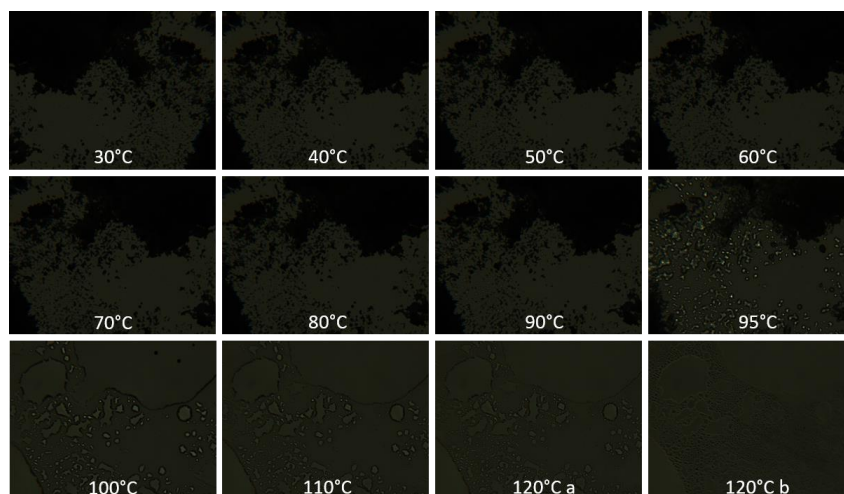


Figura 33: Microscopía de placa caliente de Ketoprofeno

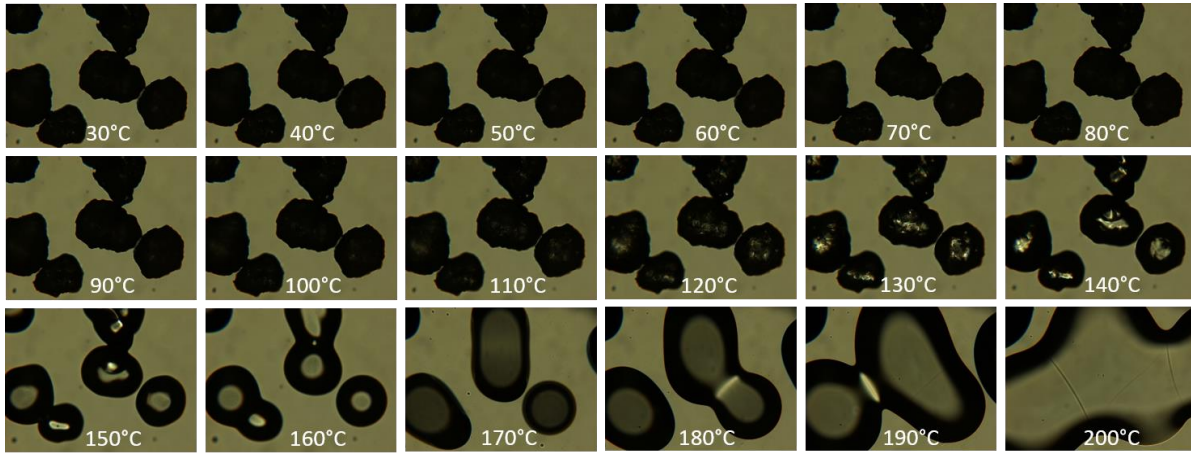


Figura 34: Microscopía de placa caliente de Soluplus®

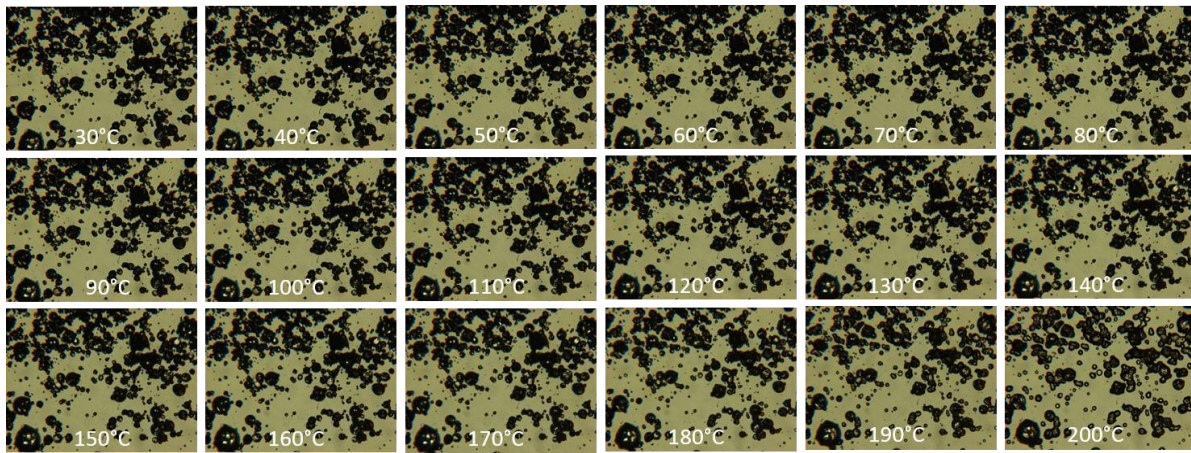


Figura 35: Microscopía de placa caliente de Kollidon® SR

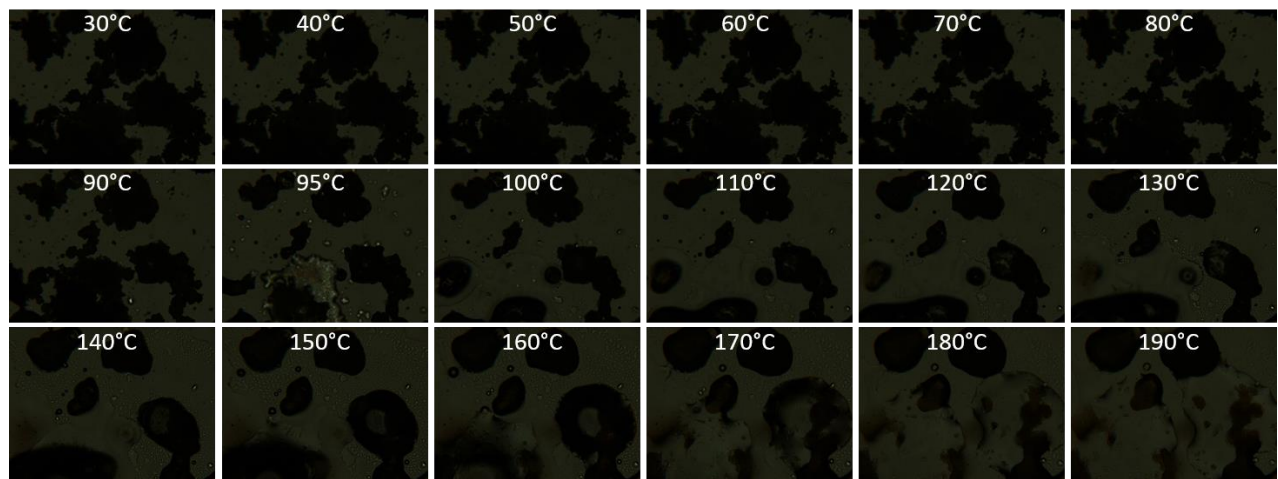


Figura 36: Microscopía de placa caliente de la mezcla física de 35% KTO, 33% Soluplus® y 32% Kollidon® SR

Para la detección de cristalinidad en los materiales y las formulaciones preparadas, se realizaron análisis por medio de Difracción de Rayos-X (XRD).

La Figura 37 muestra los difractogramas XRD de KTO, Soluplus® y Kollidon® SR. En la figura se observan los picos de difracción característicos de KTO en estado cristalino descritos en la literatura en la región de 3 a 50° (2 θ): 11.525°, 14.105°, 18.256° y 22.19° [67] [68]. En la figura se observan los espectros difusos característicos de Soluplus® y Kollidon® SR caracterizados por la ausencia de picos cristalinos [69] [70] [71] [72].

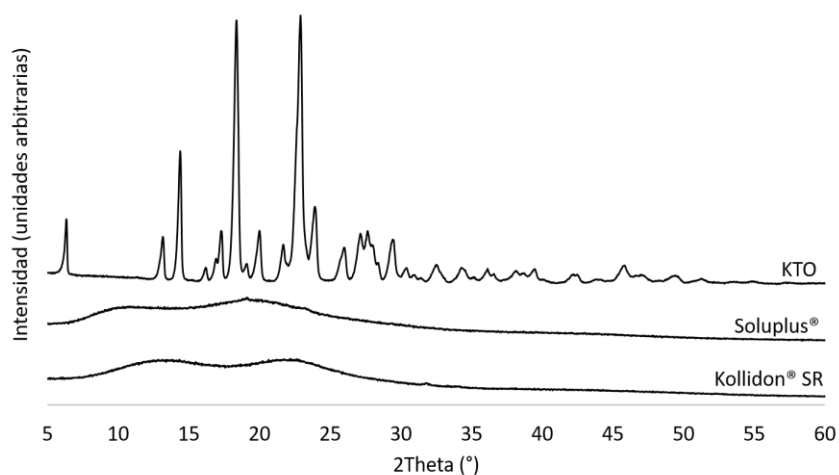


Figura 37: Difractograma XRD de los materiales puros

Se realizaron análisis de los materiales puros y de la PM de 35KTO-33Solu-32SR en un TGA isotérmico para determinar la estabilidad térmica de la formulación farmacéutica. El KTO y la PM fueron analizados por 10 minutos a 140°C, mientras que los excipientes poliméricos por 10 minutos a 180°C. Como se evidencia en la Figura 38, la pérdida de KTO fue de 0.047%, de Soluplus® fue de 2.19%, de Kollidon® SR fue de 2.49% y de la PM 35KTO-33Solu-32SR fue de 1.95%. En los cambios en peso de los excipientes poliméricos puros y de la mezcla física se incluye la pérdida de humedad evidenciada en los TGA de cada uno de los excipientes poliméricos. Cabe anotar que la temperatura máxima empleada en el cilindro de la extrusora fue de 130°C, ver perfil de temperatura en la Tabla 7. Si se analizan los perfiles de temperatura utilizados y la temperatura de masa fundida medida, se puede ver que la muestra presenta una disipación viscosa de aproximadamente 10°C, por lo tanto la temperatura máxima que sufriría la muestra sería de aproximadamente 140°C, temperatura empleada para medir el TGA isotérmico de KTO y de la mezcla física. A esta temperatura la PM 35KTO-33Solu-32SR mostró un cambio en peso de 1.95% incluida la pérdida de humedad de los excipientes poliméricos, por lo tanto se podría concluir que las muestras son estables a las temperaturas de proceso establecidos, y no se esperaría degradación ni del KTO, ni de los excipientes poliméricos.

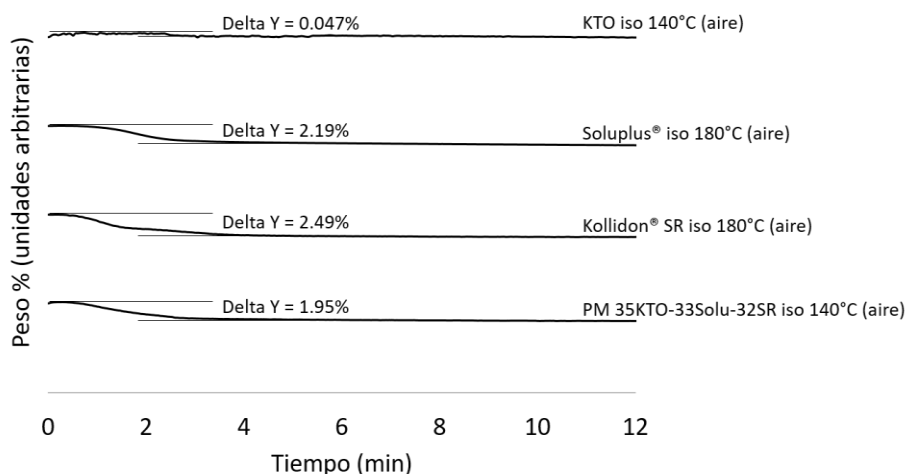


Figura 38: TGA isotérmica de los materiales puros y la mezcla física. KTO 10 minutos a 140°C. Soluplus 10 minutos a 180°C. Kollidon SR 10 minutos a 180°C. Mezcla física (PM) 35KTO-33Solu-32SR 10 minutos a 140°C

3.2 Estudio de la influencia de las condiciones de proceso y configuración de husillo en el proceso de HME sobre el perfil de disolución del ingrediente activo

Dada la buena compatibilidad, miscibilidad y solubilidad de KTO en Soluplus® y Kollidon® SR se desarrollaron formulaciones farmacéuticas con las mismas concentraciones de los materiales por medio de Hot Melt Extrusión (HME), se prepararon muestras con 35% Ketoprofeno, 33% Soluplus® y 32% Kollidon® SR (35KTO-33Solu-32SR) en una extrusora doble husillo siguiendo un Diseño de Experimentos (DoE) descrito en el CAPÍTULO 2: MATERIALES Y MÉTODOS. En la propuesta del DoE se varía la temperatura de masa fundida en 115, 120 y 125°C, la velocidad de rotación de los husillos en 100, 110 y 120 rpm; y el porcentaje de llenado en 50, 60 y 70%, ver Tabla 2. Este DoE se desarrolló con dos configuraciones de husillos, procesando en total 18 muestras. Los husillos permiten diferentes arreglos o diseños por su modularidad o segmentación.

El objetivo del procesamiento de las muestras por HME es determinar cómo las condiciones de proceso afectan la disolución del KTO en Soluplus® y Kollidon® SR, así como el perfil de liberación del mismo. La propuesta consiste en realizar el DoE de la Tabla 2 bajo dos configuraciones de husillos, y con la segunda configuración de husillos ajustar la temperatura de cada zona del cilindro de la extrusora para minimizarla, pero obteniendo la temperatura de masa fundida objetivo del DoE, con esto disminuir la carga térmica en la muestra y así, evitar la degradación del KTO.

Las dos configuraciones de husillos empleadas se muestran en la Figura 39. La diferencia principal entre las dos configuraciones es el arreglo o diseño de los husillos. Se realizó la reubicación de los módulos de amasado y de transporte en las Zona 1 y 3 de la extrusora. La geometría de los husillos en la zona de transporte de sólidos y degasificación permanece igual. Se observa que en la configuración de husillos 1.1 los módulos de amasado se encuentran intercalados con módulos de transporte así como un módulo de amasado en la Zona 3, al final del husillo, mientras que la configuración 1.5 los módulos de amasado se encuentran consecutivos al final de la Zona 1 de la extrusora. Por lo tanto en la configuración de husillo 1.1 no se puede separar la zona de plastificación de la de mezcla, así como tampoco la de transporte de fundido de la de mezcla; mientras que en la configuración de husillo 1.5 si

es posible separar de mejor manera las zonas. Como se observa en la Figura 39, la configuración de husillo 1.5 cuenta con más módulos de transporte antes de la primera zona de mezcla, esta diferencia hace que sea posible aplicar una temperatura menor en la Zona 1 y en la Zona 2 cuando se trabaja con la configuración de husillo 1.5, ya que hay más longitud para la plastificación del material antes de llegar a los primeros módulos de amasado. Sin embargo, el objetivo era obtener la misma temperatura de masa fundida con las dos configuraciones de husillo para poder cumplir con el DoE propuesto, por lo tanto en la Zona 3 y Zona 4 de la extrusora se aplicaron las mismas temperaturas para las dos configuraciones de husillos. Los perfiles de temperatura para cada una de las configuraciones de husillos para obtener las tres temperaturas de masa fundidas del DoE se encuentran en la Tabla 7.

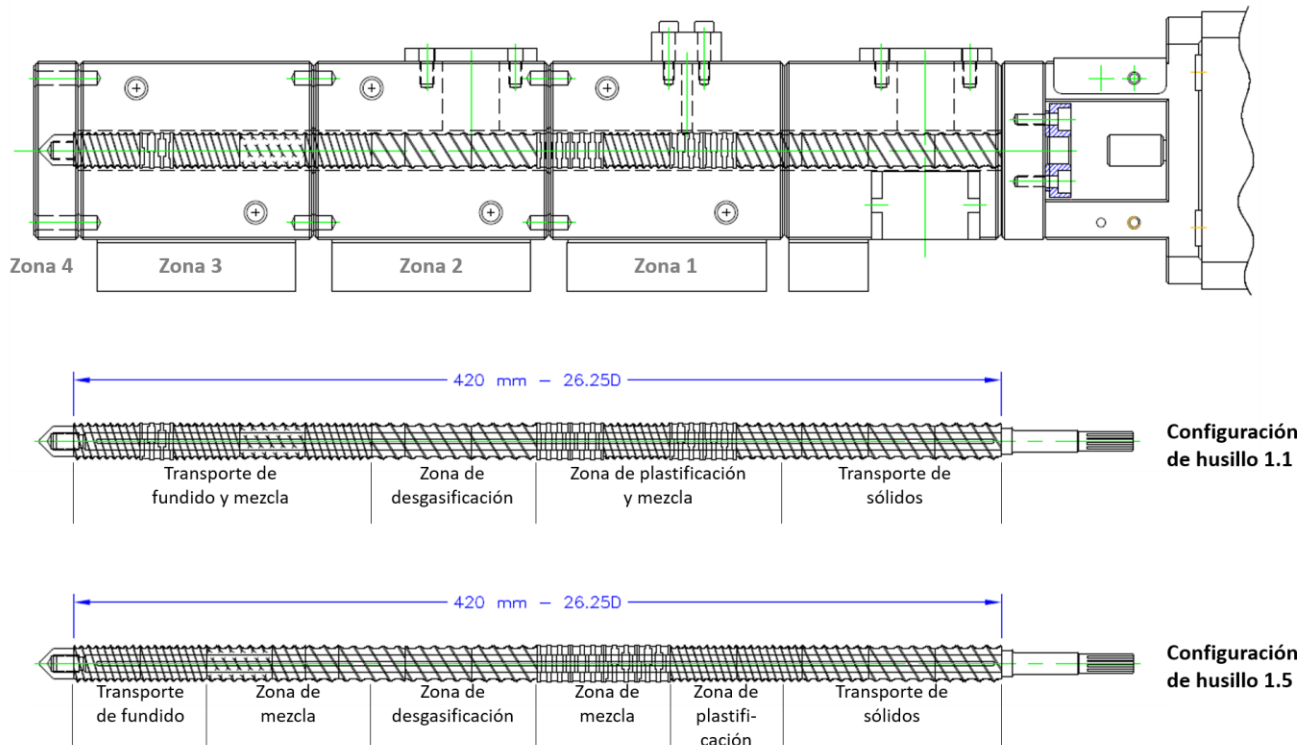


Figura 39: Configuraciones de husillos empleadas en HME

Tabla 7: Perfiles de temperatura en extrusora doble husillo para procesamiento por HME

Configuración de husillo	Temperatura de masa fundida (°C)	Temperatura de la Zona 1 (cilindro) (°C)	Temperatura de la Zona 2 (cilindro) (°C)	Temperatura de la Zona 3 (cilindro) (°C)	Temperatura de la Zona 4 (cabezal) (°C)
1.1	115	130	120	105	105
	120	130	120	110	110
	125	130	125	120	115
1.5	115	115	100	105	105
	120	115	100	110	110
	125	115	100	115	115

La Figura 40 muestra la evolución en el tiempo de tres parámetros de proceso y el comportamiento del proceso de HME con la configuración de husillo 1.1. Para cada grupo de tres formulaciones del DoE, con la misma temperatura de masa fundida, se muestra la evolución del torque (M), de la temperatura de masa fundida (TM) y de la presión (P). En la Figura 40 A se observa el procesamiento con la temperatura de masa fundida de 115°C, si se compara con las demás gráficas de la Figura 40 se observa que la presión tiene una mayor variación. Esto puede deberse a que a menor temperatura de

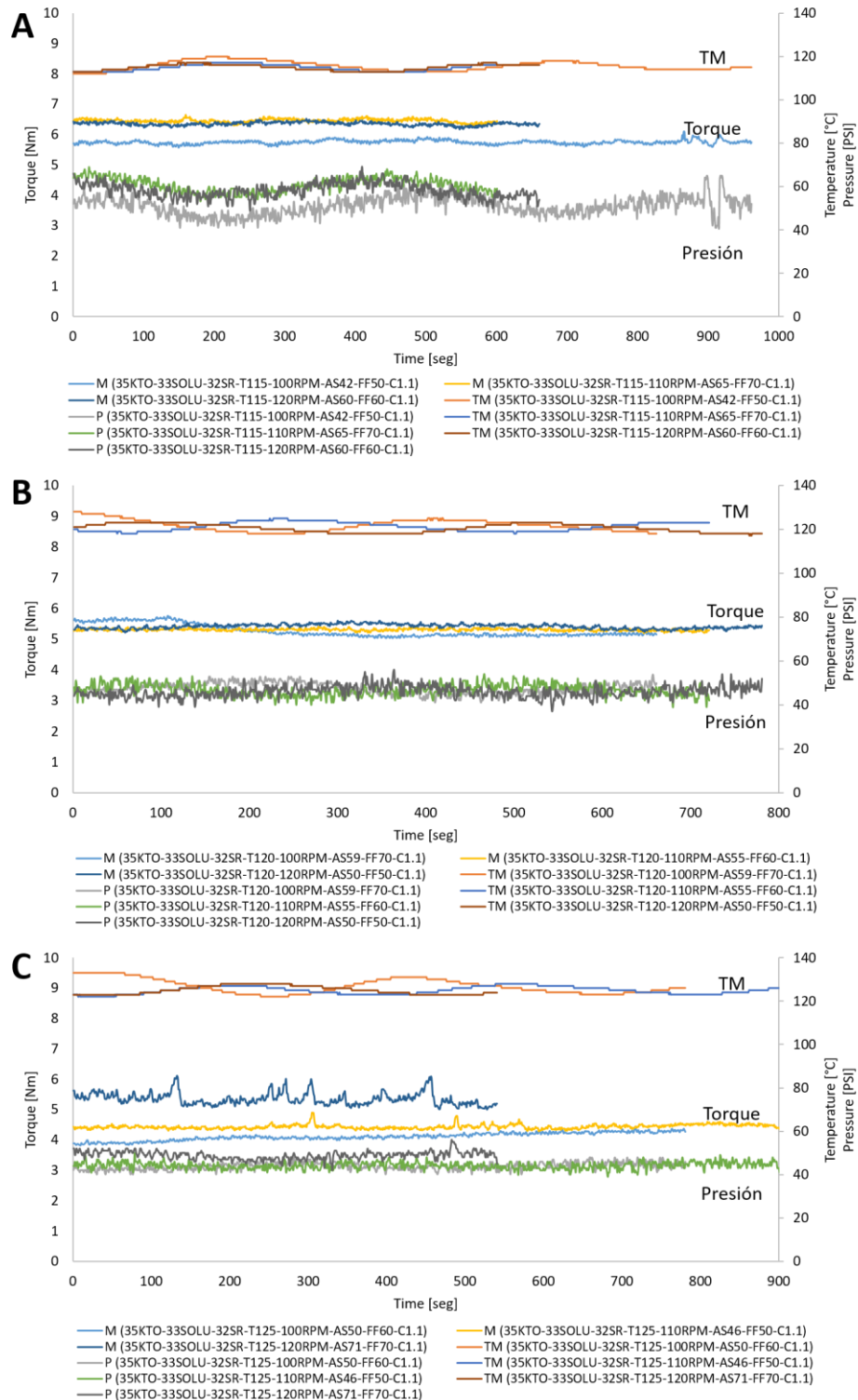


Figura 40: Proceso de HME de las muestras con 35% KTO, 33% Soluplus® y 32% Kollidon® SR desarrolladas con configuración de husillos 1.1. A: Torque, presión y temperatura de masa fundida de 115°C. B: Torque, presión y temperatura de masa fundida de 120°C. C: Torque, presión y temperatura de masa fundida de 125°C. TM: temperatura de masa fundida, M: torque. P: Presión

procesamiento, aumenta la viscosidad de la muestra y esto generaría una mayor variación de la presión. Asimismo, la Figura 40 A muestra las formulaciones procesadas con la menor temperatura de procesamiento, lo que causa que la formulación se demore más en fundir y las partículas sólidas presentes en el material fundido generen la variación de presión. En la Figura 40 C se observa una formulación con incremento de torque debido a la acumulación de la formulación premezclada en polvo en la zona de alimentación. Esta acumulación puede deberse a la sensibilidad de la formulación a la temperatura y a la humedad. La formulación que presenta este comportamiento es la procesada con la temperatura de masa fundida más alta, 125°C, y el factor de llenado más alto, 70%, combinación que genera que la formulación en polvo se empaste y se acumule en la zona de alimentación de la extrusora doble husillo. Por esta razón, y para evitar la degradación del ingrediente activo, se decidió emplear otra configuración de husillo que permitiera bajar el perfil de temperatura de la extrusora, sobre todo en la primera zona del cilindro, para evitar la acumulación de muestra en la zona de alimentación. Los promedios y desviaciones estándar de la temperatura de masa fundida, presión y torque del procesamiento con la configuración de husillo 1.1 se pueden ver en la Tabla 10. En general el procesamiento con la configuración de husillo 1.1, bajo las diferentes condiciones de temperatura de masa fundida, velocidad de rotación y factor de llenado, fue estable. El tiempo de adquisición de datos correspondió al tiempo necesario para obtener aproximadamente 100 g de formulación procesada. Se comenzó la adquisición de datos y de formulación cuando el proceso de extrusión llevaba aproximadamente 5 minutos de estabilidad bajo las condiciones de proceso establecidas.

Antes de realizar el proceso de extrusión se realizó un premezclado de la formulación con los porcentajes en peso de cada uno de los materiales: 35% de KTO, 33% de Soluplus® y 32% de Kollidon® SR. Esta formulación se secó en un horno de vacío a 35°C, 100 mbar durante la noche para eliminar la humedad de la muestra. Para validar la no afectación de la formulación farmacéutica por los procesos de secado y extrusión, cada muestra fue analizada por HPLC para controlar su composición, especialmente el porcentaje de API. Las confirmaciones de las formulaciones se encuentran en La Tabla 8. Las muestras procesadas con la configuración de husillos 1.1 tienen alrededor de 35 +/- 0.7% de KTO.

Tabla 8: Confirmación de fórmula de muestras procesadas por HME

Nombre de la muestra	Confirmación de fórmula Conf. 1.1 (%KTO)	Confirmación de fórmula Conf. 1.5 (%KTO)
35KTO-33SOLU-32SR-T115-100RPM-AS42-FF50	34.3	34.9
35KTO-33SOLU-32SR-T115-110RPM-AS65-FF70	34.7	34.8
35KTO-33SOLU-32SR-T115-120RPM-AS60-FF60	34.7	34.2
35KTO-33SOLU-32SR-T120-100RPM-AS59-FF70	34.5	34.5
35KTO-33SOLU-32SR-T120-110RPM-AS55-FF60	34.8	34.9
35KTO-33SOLU-32SR-T120-120RPM-AS50-FF50	34,7	34.5
35KTO-33SOLU-32SR-T125-100RPM-AS50-FF60	34,8	34.5
35KTO-33SOLU-32SR-T125-110RPM-AS46-FF50	34.7	34.5
35KTO-33SOLU-32SR-T125-120RPM-AS71-FF70	34.4	34.6

La Figura 41 muestra los termogramas de los análisis por DSC de las muestras procesadas con la configuración 1.1 para cada trio de muestras a la misma temperatura de masa fundida. Figura 41 B, D y F muestran el segundo calentamiento del DSC. En todas las formulaciones se obtuvo una solución sólida amorfa, con una sola temperatura de transición vítrea (Tg) alrededor de 33°C. La solución sólida amorfa indica que el API se encuentra molecularmente disperso en la matriz polimérica y que se encuentra en estado amorfo. Cuando se analiza la Figura 41 A, C, E, primer calentamiento de DSC, se observa una sola Tg alrededor de los 24°C en todas las muestras, pero adicionalmente, se observan unas transiciones endotérmicas de los 122°C en adelante.

Para analizar estas transiciones endotérmicas adicionales se prepararon muestras binarias de Soluplus® y Kollidon® SR con diferentes porcentajes por medio de un mezclador interno o discontinuo, ya que a las temperaturas que se presentan las transiciones, el KTO no presenta ninguna (Figura 29 A). La única transición que presenta el KTO en el primer calentamiento del DSC es su punto de fusión, iniciando alrededor de los 90°C, su punto máximo a los 97.08°C y finalizando alrededor de los 107°C. Las muestras binarias de Soluplus® y Kollidon® SR se analizaron por DSC y los termogramas se muestran en la Figura 42. En el primer calentamiento del DSC (Figura 42 A) se observa como a medida que aumenta la concentración de Kollidon® SR se acentúa una transición alrededor de los 130°C. La literatura señala que el Kollidon® SR presenta dos transiciones vítreas una alrededor de los 40°C y otra alrededor de los 160°C [28], sin embargo, solo se pudo observar por DSC la Tg a 42°C (Figura 31 B). El Kollidon® SR es un copolímero de Polivinil acetato (PVA) y polivinilpirrolidona (PVP) (8:2), el PVA tiene una Tg alrededor de los 30°C [73], y el PVP tiene una Tg que puede variar desde los 128°C hasta los 180°C, esta variación está influenciada por la humedad del polímero, los monómeros residuales y el peso molecular [74]. Los resultados obtenidos sugieren que las transiciones endotérmicas adicionales encontradas en las muestras procesadas por HME estarían relacionadas con las interacciones de los materiales con Kollidon® SR y su copolímero de PVP.

Adicional a los análisis de las muestras binarias de Soluplus® y Kollidon® SR, se procesaron muestras binarias de KTO con cada uno de los excipientes poliméricos por medio de un mezclador interno o discontinuo. Estas muestras fueron analizadas por DSC. La Figura 43 A muestra el primer calentamiento de las muestras binarias de 50% KTO - 50% Soluplus® y 50% KTO - 50% Kollidon® SR, donde se observan unas transiciones endotérmicas similares a las encontradas en las muestras ternarias procesadas por HME. Como se explicó anteriormente, las transiciones presentes en las muestras binarias de KTO y Kollidon® SR estarían relacionadas con el copolímero de PVP del Kollidon® SR. Sin embargo, estas transiciones también se presentan en las muestras binarias de KTO y Soluplus®. El Soluplus® es un copolímero de PVCL, PVA y PEG. El PVA tiene una Tg alrededor de los 30°C [73], el PEG tiene una Tg que varía desde aproximadamente -60°C hasta aproximadamente -28°C dependiendo de su peso molecular [75], y el PVCL tiene una Tg alrededor de los 145°C [76]. Por lo tanto, las transiciones presentes en las muestras binarias de KTO con Soluplus® podrían estar relacionadas con el copolímero PVCL de Soluplus®. Sin embargo, para comprobar la ausencia de cristales de KTO en las formulaciones ternarias procesadas por HME y la obtención de una solución sólida amorfa con disolución a nivel molecular del KTO en los excipientes poliméricos, se realizaron caracterizaciones con difracción de rayos X (XRD), microscopía de placa caliente, microscopía electrónica de barrido (SEM) y resonancia magnética nuclear en estado sólido (ss-NMR).

Los resultados de Difracción de Rayos X (XRD) se encuentran en la Figura 44. Todas las formulaciones mostraron un patrón característico de estado amorfo, con ausencia de los picos característicos del estado cristalino del KTO; comprobando el estado amorfo del API en los excipientes poliméricos, la solución sólida amorfa y la disolución de KTO en la matriz polimérica de Soluplus® y Kollidon® SR.

Se realizó la caracterización por medio de microscopía de placa caliente de las muestras procesadas por HME con la configuración de husillo 1.1. La Figura 45 muestra las imágenes de una de las muestras. Todas las muestras procesadas con la configuración de husillo 1.1 presentan el mismo comportamiento amorfo donde no se observa fusión de cristales de KTO en una rampa de temperatura desde los 30°C hasta los 150°C, comprobando los resultados obtenidos por DSC y XRD, donde el KTO se disuelve completamente en los excipientes poliméricos a nivel molecular y se obtiene una solución sólida amorfa.

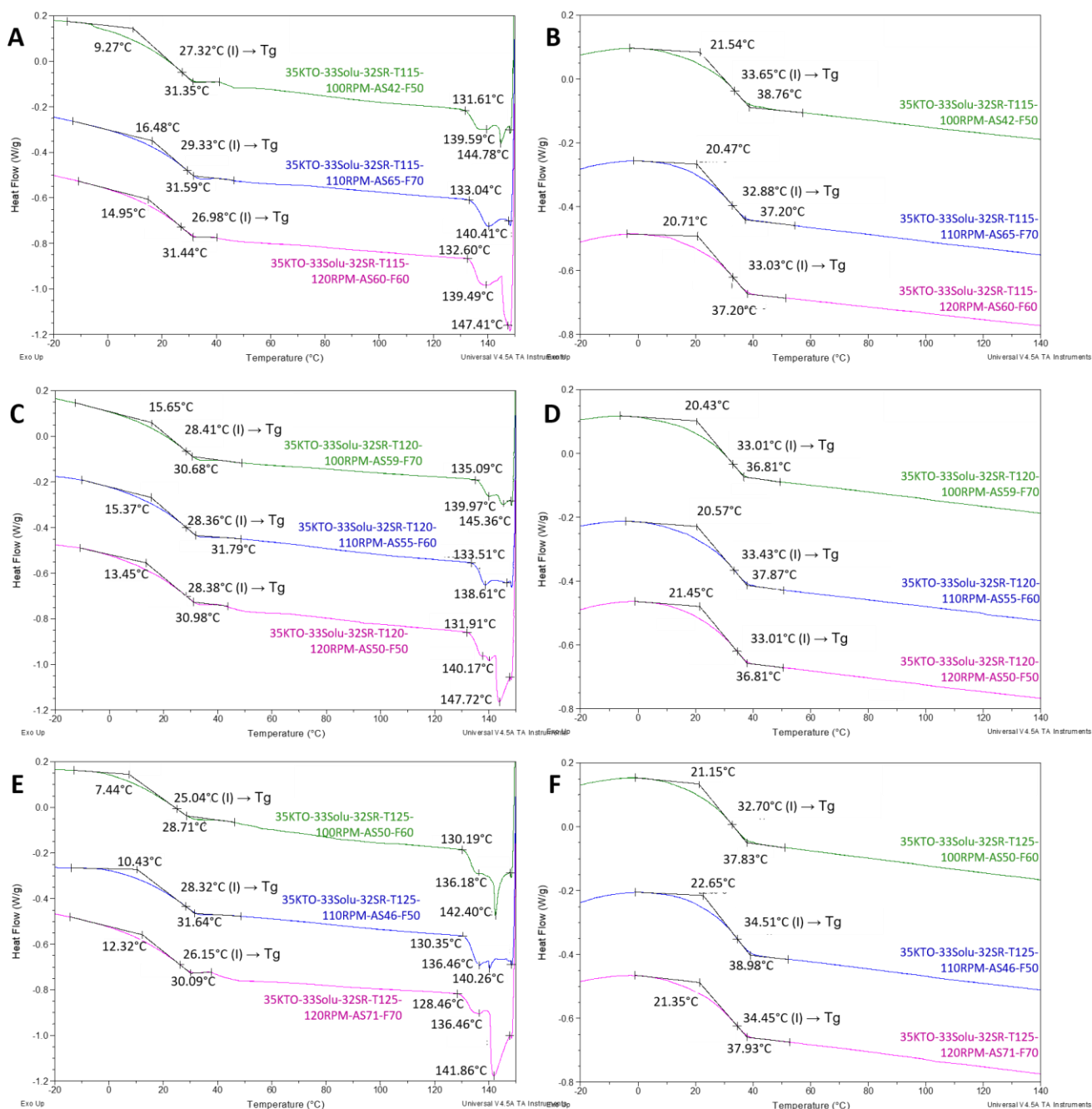


Figura 41: Termogramas de las muestras con 35% KTO, 33% Soluplus®, 32% Kollidon® SR procesadas por HME con la configuración de husillo 1.1. A: Primer calentamiento de muestras con temperatura de masa fundida de 115°C. B: Segundo calentamiento de muestras con temperatura de masa fundida de 115°C. C: Primer calentamiento de muestras con temperatura de masa fundida de 120°C. D: Segundo calentamiento de muestras con temperatura de masa fundida de 120°C. E: Primer calentamiento de muestras con temperatura de masa fundida de 125°C. F: Segundo calentamiento de muestras con temperatura de masa fundida de 125°C

Adicionalmente, se analizaron las muestras procesadas con la configuración de husillo 1.1 por medio de microscopía electrónica de barrido (SEM). Las microfotografías SEM de una de las muestras (35KTO-33SOLU-32SR-T115-100RPM-AS42-FF50-C1.1) se puede ver en la Figura 46 A. Las muestras analizadas por SEM revelaron una estructura amorfa, sin cristales de KTO, homogénea, comprobando lo encontrado por DSC, XRD y microscopía de placa caliente. El KTO se disuelve a nivel molecular en Soluplus® y Kollidon® SR a proporciones de 35, 33 y 32% respectivamente. Asimismo, se comprobó la solución sólida amorfa obtenida. Se presenta una muestra representativa analizada por SEM. Las demás muestras analizadas por SEM evidenciaron los mismos resultados. En la Figura 46 B se observa la microfotografía SEM de una muestra con los mismos porcentajes de KTO, Soluplus® y Kollidon® SR pero procesada por un mezclador interno o discontinuo a 120°C y 100 rpm. En la imagen se observan las mismas estructuras tipo micelas observadas por la técnica de película delgada. Este resultado comprueba la importancia del procesamiento de formulaciones farmacéuticas por medio de la extrusión doble husillo debido a su capacidad consistente de mezcla dispersiva, distributiva y elongacional para lograr productos homogéneos.

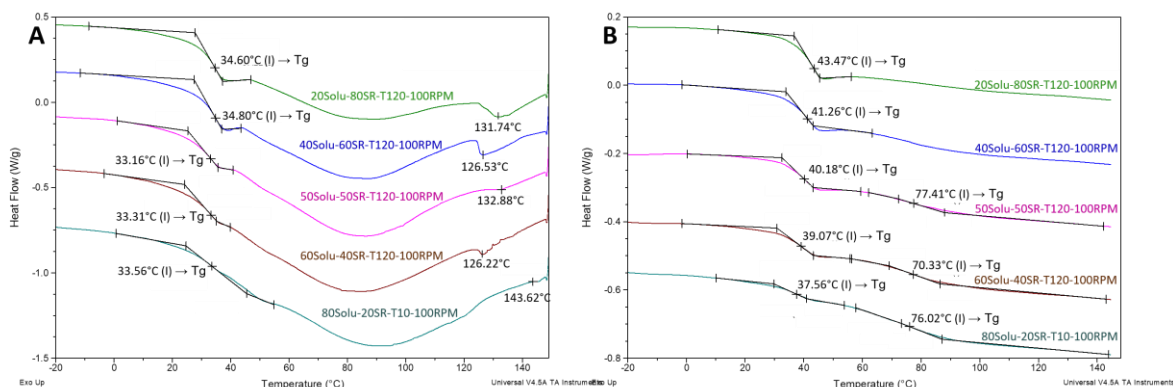


Figura 42: Termograma de muestras de Soluplus® y Kollidon® SR con diferentes proporciones procesadas con Mezclador Interno o Discontinuo a 120°C y 100 rpm, analizadas en el DSC. A: Primer calentamiento. B: Segundo Calentamiento

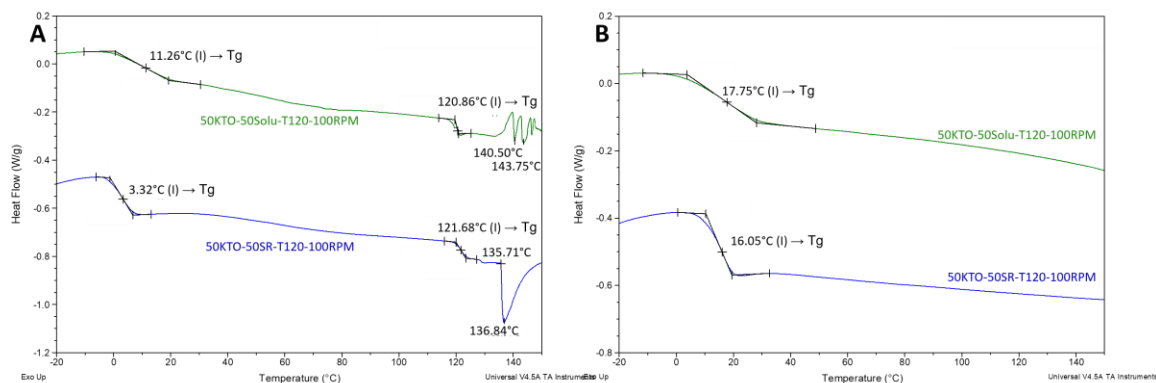


Figura 43: Termogramas de muestras binarias de KTO-Soluplus® y KTO-Kollidon® SR procesadas por Mezclador Interno o discontinuo a 120°C y 100 rpm, analizadas en el DSC. A: Primer calentamiento. B: Segundo Calentamiento.

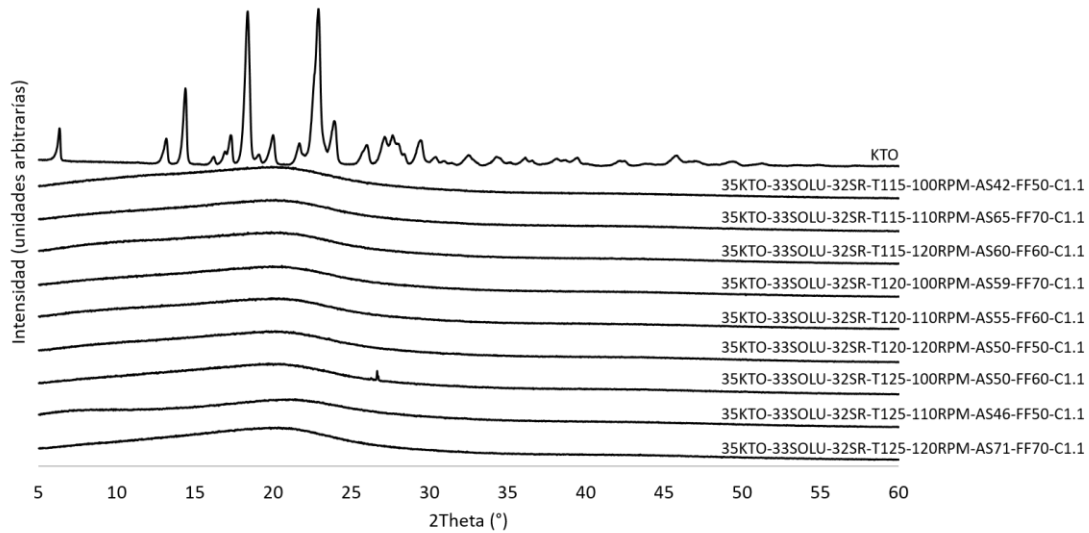


Figura 44: Difracción de Rayos X de las muestras procesadas por HME con la configuración de husillos 1.1.

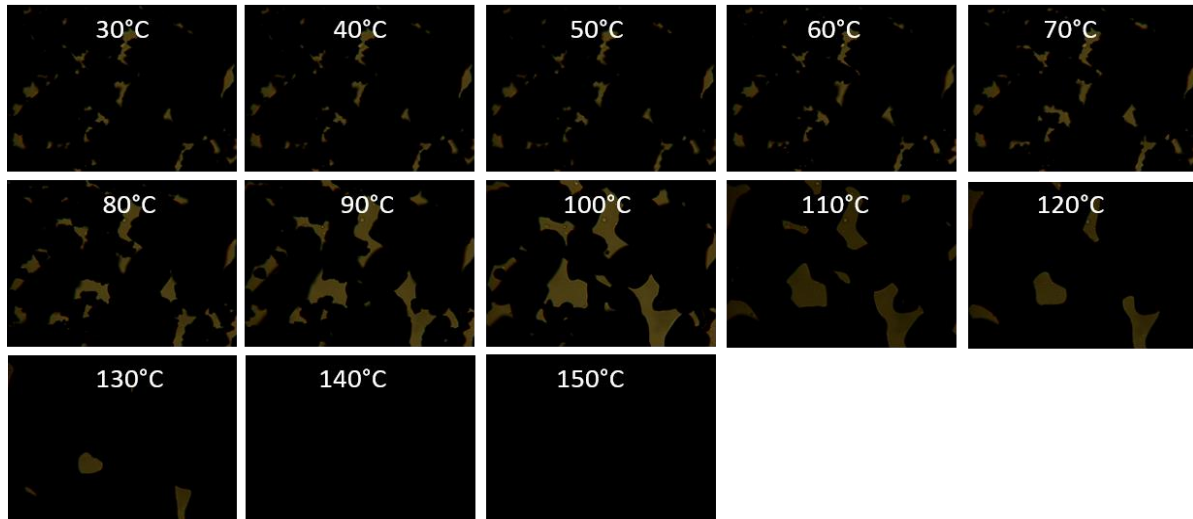


Figura 45: Imágenes de microscopía de placa caliente de la muestra 35KTO-33SOLU-32SR-T1150-100RPM-AS42-FF50-C1.1 procesada con la configuración de husillo 1.1

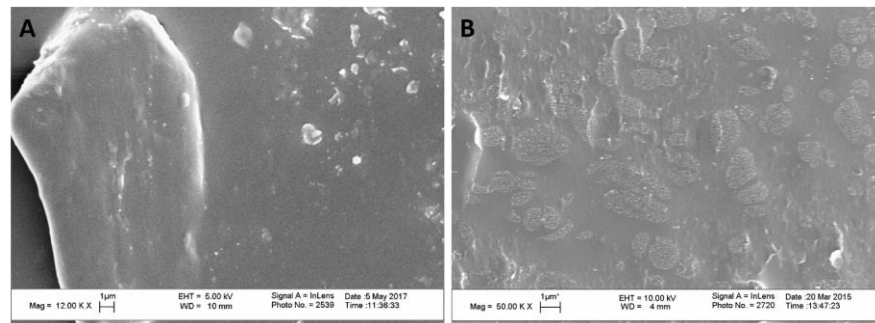


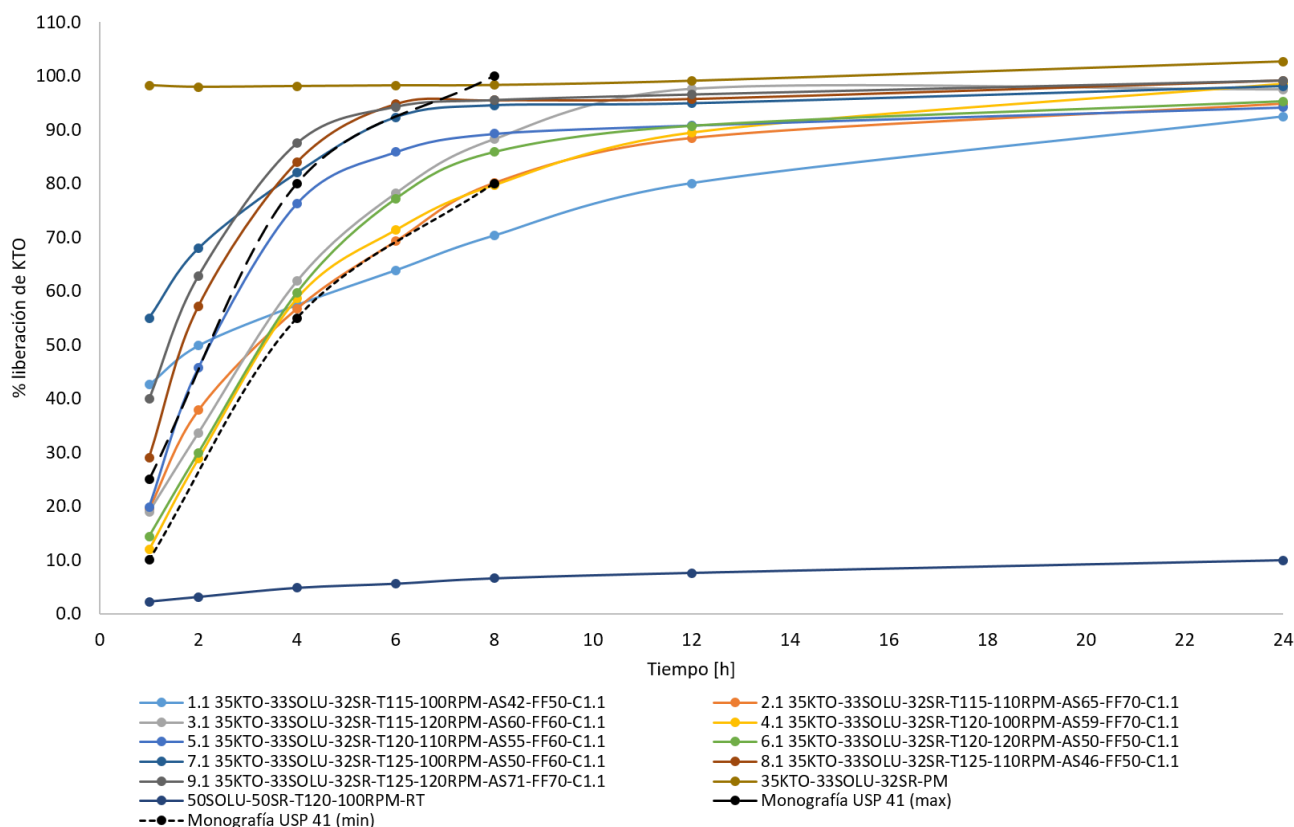
Figura 46: Microscopía electrónica SEM. A: muestra procesada por HME en extrusora doble husillo (35KTO-33SOLU-32SR-T115-100RPM-AS42-FF50-C1.1) B: Muestra procesada por mezclador interno o discontinuo (35KTO-33SOLU-32SR-T120-100RPM)

La liberación de KTO de las formulaciones procesadas por HME fue analizada por medio de perfiles de liberación, específicamente la disolución de KTO en un medio buffer de fosfato a pH 6.8. Los perfiles de liberación se realizaron siguiendo los lineamientos de la monografía USP 41 para Ketoprofeno en Cápsula Dura con Liberación Extendida. Los ensayos se realizaron a 37°C, con agitador de paletas tipo Aparato II a 50 rpm. La monografía USP 41 determina unos valores máximos y mínimos de porcentaje de liberación para que la formulación sea aceptada. Los valores son entre 10 y 25% en la primera hora, entre 55 y 80% a las 4 horas y más del 80% de liberación de KTO a las 8 horas. Normalmente, los desarrollos de prototipos de medicamentos farmacéuticos se comparan in vitro con un medicamento de referencia en el mercado o con las condiciones descritas en su Monografía USP. En la presente investigación se realizaron los análisis comparativos de los factores f1 (factor de diferencia) y f2 (factor de similitud) con los porcentajes establecidos en la Monografía USP 41 para cápsulas de KTO de liberación extendida.

Las muestras procesadas por HME se molieron y tamizaron (malla mesh 80) para obtener un polvo con tamaño de partículas inferiores a los 180 µm. La cantidad necesaria de polvo fue empacado en cápsulas duras de gelatina hasta obtener cápsulas con 150 mg de KTO, dosis del medicamento referencia en el mercado colombiano. Los resultados de los perfiles de disolución de las muestras procesadas por HME con la configuración de husillo 1.1 se pueden ver en la Figura 47. En la figura se puede observar que de las 9 muestras procesadas por HME, 5 se encuentran dentro del rango establecido por la Monografía USP 41, por lo tanto son aceptadas. Las cinco muestras son las siguientes:

- 35KTO-33SOLU-32SR-T115-110RPM-AS65-FF70-C1.1
- 35KTO-33SOLU-32SR-T115-120RPM-AS60-FF60-C1.1
- 35KTO-33SOLU-32SR-T120-100RPM-AS59-FF70-C1.1
- 35KTO-33SOLU-32SR-T120-110RPM-AS55-FF60-C1.1
- 35KTO-33SOLU-32SR-T120-120RPM-AS50-FF50-C1.1

En la Figura 47 se incluyen los perfiles de liberación de las 9 muestras procesadas por HME, el perfil de liberación de la mezcla física de 35% KTO, 33% Soluplus® y 32% Kollidon® SR (35KTO-33Solu-32SR-PM), de muestra sin procesar, y de una muestra de solo los excipientes poliméricos procesada por un mezclador interno o discontinuo a 120°C y 100 rpm (50Solu-50SR-T120-100RPM-RT). Se incluyeron los perfiles de liberación de estas dos últimas muestras para evidenciar la importancia del proceso de extrusión farmacéutica o extrusión por fusión en caliente (HME) para obtener un medicamento antiinflamatorio de liberación extendida con base en KTO, ya que la mezcla física sin procesar liberó el 100% de KTO desde la primera hora y la muestra que contiene solo los excipientes poliméricos, control negativo, no mostró liberación.



A continuación se presentan los análisis de los factores f_1 (factor de diferencia) y f_2 (factor de similitud) calculados con la Ecuación 7 y la Ecuación 8 respectivamente, descritas en el CAPÍTULO 1: ESTADO DEL ARTE, numeral 1.4: Bioequivalencia in vitro. Con base en la publicación de la FDA “Guidance For Industry, Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms”, capítulo 5, para la comparación de los perfiles de disolución de dos curvas que sean consideradas como similares, los valores de f_1 deben de ser cercanos a 0, y los valores de f_2 deben ser cercanos a 100. En general, valores de f_1 hasta 15 (0-15) y valores de f_2 mayores a 50 (50-100) aseguran equivalencia de las dos curvas [47]. En este caso se cuenta con los porcentajes máximos y mínimos de liberación descritos en la Monografía USP 41 para KTO. Por lo tanto, los cálculos de f_1 y f_2 se realizaron comparando cada perfil de liberación de las muestras procesadas por HME con tres curvas: 1) la curva correspondiente a los mínimos de la Monografía USP 41: 10% en 1 hora, 55% en 4 horas y 80% en 8 horas, agregando un punto de 100% en 24 horas, 2) la curva correspondiente a los máximos de la Monografía USP 41: 25% en 1 hora, 80% en 4 horas y 100% en 8 horas, agregando un punto de 100% en 24 horas, y 3) la curva correspondiente al punto medio entre el máximo y el mínimo de la Monografía USP 41: 17.5% en 1 hora, 67.5% en 4 horas y 90% en 8 horas, agregando un punto de 100% en 24 horas. El punto de 24 horas se agregó con una liberación del 100% del ingrediente activo, ya que se debe verificar la recuperación completa del API en la formulación.

Los resultados de los valores de f_1 y f_2 para las muestras procesadas por HME con la configuración de husillo 1.1 se encuentran en la Tabla 9. Los valores resaltados en gris son los valores de los factores que se encuentran en el rango permitido por la FDA para considerar dos curvas como similares.

Tabla 9: Valores de f1 (factor de diferencia) y f2 (factor de similitud) de las muestra procesadas por HME con la configuración de husillo 1.1 en comparación con los porcentajes establecidos en la Monografía USP 41.

A			B			C		
1.1 35KTO-33SOLU-32SR-T115-100RPM-AS42-FF50-C1.1			2.1 35KTO-33SOLU-32SR-T115-110RPM-AS65-FF70-C1.1			3.1 35KTO-33SOLU-32SR-T115-120RPM-AS60-FF60-C1.1		
	f1	f2		f1	f2		f1	f2
Mínimo	21	38	Mínimo	7	63	Mínimo	11	57
Punto medio	23	38	Punto medio	10	55	Punto medio	4	73
Máximo	25	34	Máximo	18	40	Máximo	13	47

D			E			F		
4.1 35KTO-33SOLU-32SR-T120-100RPM-AS59-FF70-C1.1			5.1 35KTO-33SOLU-32SR-T120-110RPM-AS55-FF60-C1.1			6.1 35KTO-33SOLU-32SR-T120-120RPM-AS50-FF50-C1.1		
	f1	f2		f1	f2		f1	f2
Mínimo	3	81	Mínimo	19	44	Mínimo	8	65
Punto medio	9	56	Punto medio	6	63	Punto medio	7	64
Máximo	18	40	Máximo	8	58	Máximo	16	43

G			H			I		
7.1 35KTO-33SOLU-32SR-T125-100RPM-AS50-FF60-C1.1			8.1 35KTO-33SOLU-32SR-T125-110RPM-AS46-FF50-C1.1			9.1 35KTO-33SOLU-32SR-T125-120RPM-AS71-FF70-C1.1		
	f1	f2		f1	f2		f1	f2
Mínimo	36	28	Mínimo	26	36	Mínimo	32	31
Punto medio	21	35	Punto medio	12	49	Punto medio	18	41
Máximo	13	41	Máximo	4	71	Máximo	9	53

Las 5 muestras que se encuentran dentro del rango establecido por la Monografía USP 41 cumplen con los valores de f1 y f2 cuando se comparan con los puntos medios, y dependiendo de su ubicación dentro del rango establecido, también cumplen con los valores de f1 y f2 de los puntos mínimos o máximos. Adicionalmente, dos muestras cumplen con los valores de f1 y f2 de los puntos máximos de la Monografía USP 41, aunque las curvas completas de esas muestras no se encuentren dentro del rango establecido.

Para determinar la influencia de la configuración de husillo y la temperatura de procesamiento (perfil de temperatura en la extrusora, cilindro y cabezal) en la disolución de KTO en la matriz polimérica de Soluplus® y Kollidon® SR, se realizaron ensayos con el mismo DoE de la Tabla 2, pero con una configuración de husillos diferente, configuración 1.5 de la Figura 39. La configuración de los husillos 1.5 cuenta con módulos adicionales de transporte de sólidos y de fundido, y un solo bloque de módulos de amasado en comparación con la configuración 1.1. Al contar con módulos adicionales de transporte de sólidos al inicio del husillo, permite bajar el perfil de temperatura en las primeras zonas de calentamiento de la extrusora, pero obteniendo la misma temperatura de masa fundida objetivo propuesta en el DoE. Es importante disminuir el perfil de temperatura en la extrusora o carga térmica en la formulación durante el proceso de extrusión para proteger de la degradación al ingrediente activo y evitar que la formulación premezclada en polvo se acumule en la zona de alimentación de la extrusora. Los perfiles de temperatura empleados en la configuración de husillos 1.5 se encuentran en la Tabla 7.

En la Figura 48 se observa el comportamiento del proceso de HME con la configuración de los husillos 1.5 y el perfil de temperatura modificado. Para cada formulación se observa la evolución en el tiempo del torque (M), de la temperatura de masa fundida (TM) y de la presión (P). Aunque el proceso se ve estable, cuando se compara con los gráficos de la configuración 1.1 (Figura 40), se observa que en la curva del torque están presentes unos picos bajo todas las condiciones de procesamiento. Esto se

debe a que con la configuración de husillos 1.5 se empleó un perfil de temperatura en el cilindro de la extrusora menor que el utilizado con la configuración de husillo 1.1. Por lo tanto, no solo la muestra se demora más para fundir y las partículas sólidas presentes generan los picos del torque; sino que también, a menor temperatura de proceso, mayor viscosidad de la muestra, y por lo tanto el torque aumenta. Los valores promedios y las desviaciones estándar de la temperatura de masa fundida medida, presión y torque se encuentran en la Tabla 10 para las diferentes condiciones de procesamiento. En general se puede concluir que el comportamiento del proceso de HME con la configuración de husillo 1.5 es estable.

Tabla 10: Promedio y desviación estándar de las variables medidas en el procesamiento de HME

Muestra	Temperatura de masa fundida (°C)		Presión (PSI)		Torque (Nm)	
	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar	Promedio	Desviación estándar
35KTO-33SOLU-32SR-T115-100RPM-AS42-FF50-C1.1	115.55	2.18	51.16	4.34	5.75	0.07
35KTO-33SOLU-32SR-T115-110RPM-AS65-FF70-C1.1	114.7	1.43	60.64	3.29	6.45	0.06
35KTO-33SOLU-32SR-T115-120RPM-AS60-FF60-C1.1	114.92	1.33	58.23	3.31	6.35	0.06
35KTO-33SOLU-32SR-T120-100RPM-AS59-FF70-C1.1	121.7	2.62	47.65	2.48	5.27	0.2
35KTO-33SOLU-32SR-T120-110RPM-AS55-FF60-C1.1	121.19	2	46.7	2.46	5.31	0.04
35KTO-33SOLU-32SR-T120-120RPM-AS50-FF50-C1.1	120.52	1.87	46.01	2.67	5.42	0.07
35KTO-33SOLU-32SR-T125-100RPM-AS50-FF60-C1.1	126.8	3.35	43.9	1.7	4.11	0.12
35KTO-33SOLU-32SR-T125-110RPM-AS46-FF50-C1.1	124.88	1.73	44.2	1.59	4.44	0.07
35KTO-33SOLU-32SR-T125-120RPM-AS71-FF70-C1.1	125.05	1.9	48.88	1.82	5.35	0.21
35KTO-33SOLU-32SR-T115-100RPM-AS42-FF50-C1.5	114.64	1.32	40.39	3.6	7.46	0.13
35KTO-33SOLU-32SR-T115-110RPM-AS65-FF70-C1.5	115.63	1.4	43.46	2.78	8.05	0.15
35KTO-33SOLU-32SR-T115-120RPM-AS60-FF60-C1.5	115.18	1.16	42.83	2.81	8.46	0.27
35KTO-33SOLU-32SR-T120-100RPM-AS59-FF70-C1.5	120.58	1.96	34.65	2.74	8.16	0.41
35KTO-33SOLU-32SR-T120-110RPM-AS55-FF60-C1.5	120.69	1.71	33.9	2.2	8.49	0.51
35KTO-33SOLU-32SR-T120-120RPM-AS50-FF50-C1.5	120.85	1.27	31.6	1.71	8.13	0.54
35KTO-33SOLU-32SR-T125-100RPM-AS50-FF60-C1.5	127.47	2.04	29.52	1.41	7.48	0.49
35KTO-33SOLU-32SR-T125-110RPM-AS46-FF50-C1.5	126.86	1.64	29.3	1.29	7.5	0.43
35KTO-33SOLU-32SR-T125-120RPM-AS71-FF70-C1.5	127.68	1.63	32.08	1.4	8.27	0.68

Las muestras procesadas con la configuración de husillo 1.5 fueron analizadas por HPLC para control de la formulación con concentración de 35% de KTO. En la Tabla 8 se incluye la comprobación de fórmula por HPLC del porcentaje de KTO de cada formulación. Las muestras procesadas con la configuración de husillo 1.5 tienen en promedio 35 +/- 0.8% de KTO.

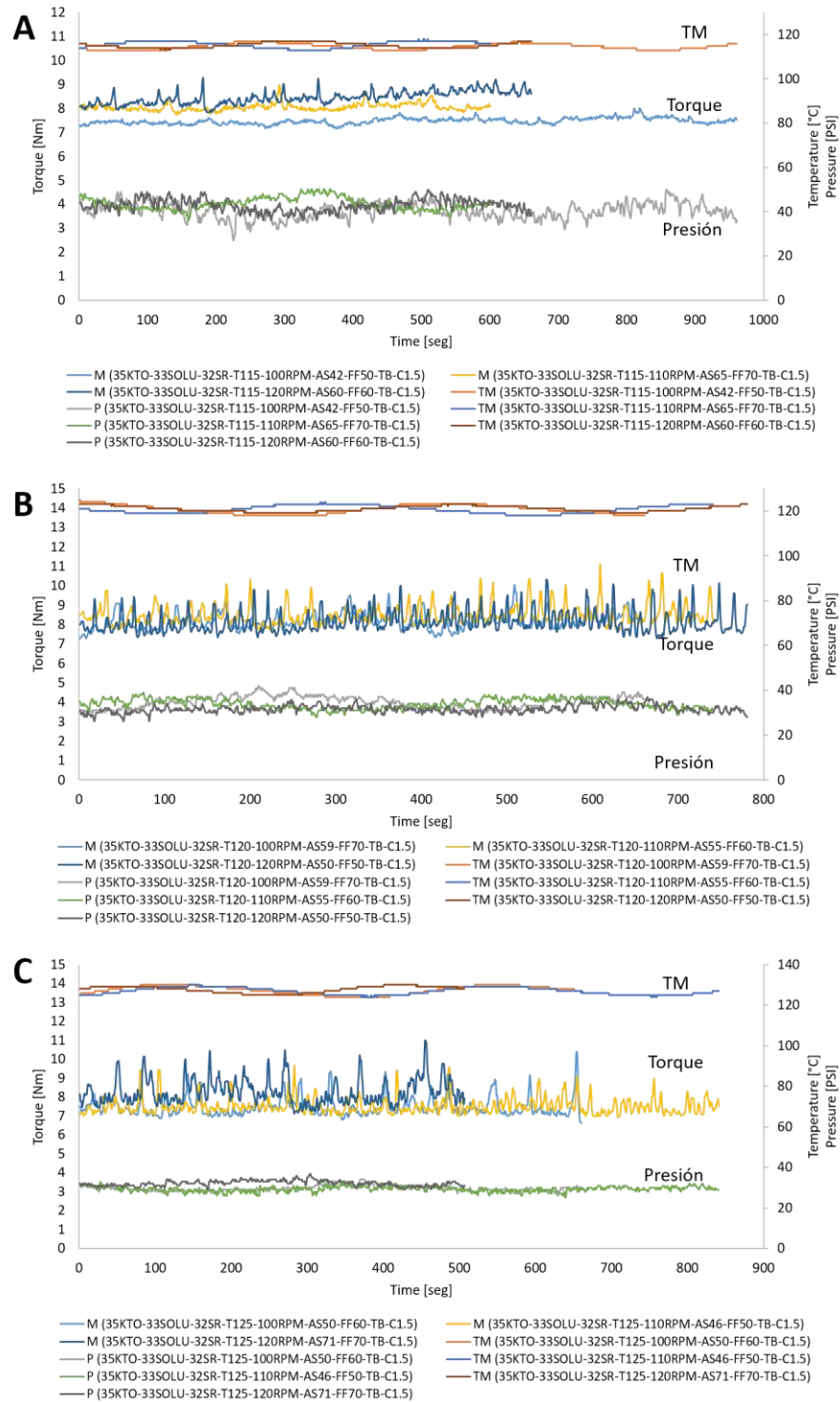


Figura 48: Proceso de HME de las muestras con 35% KTO, 33% Soluplus® y 32% Kollidon® SR desarrolladas con configuración de husillos 1.5. A: Torque, presión y temperatura de masa fundida de 115°C. B: Torque, presión y temperatura de masa fundida de 120°C. C: Torque, presión y temperatura de masa fundida de 125°C. M: torque. TM: temperatura de masa fundida. P: Presión

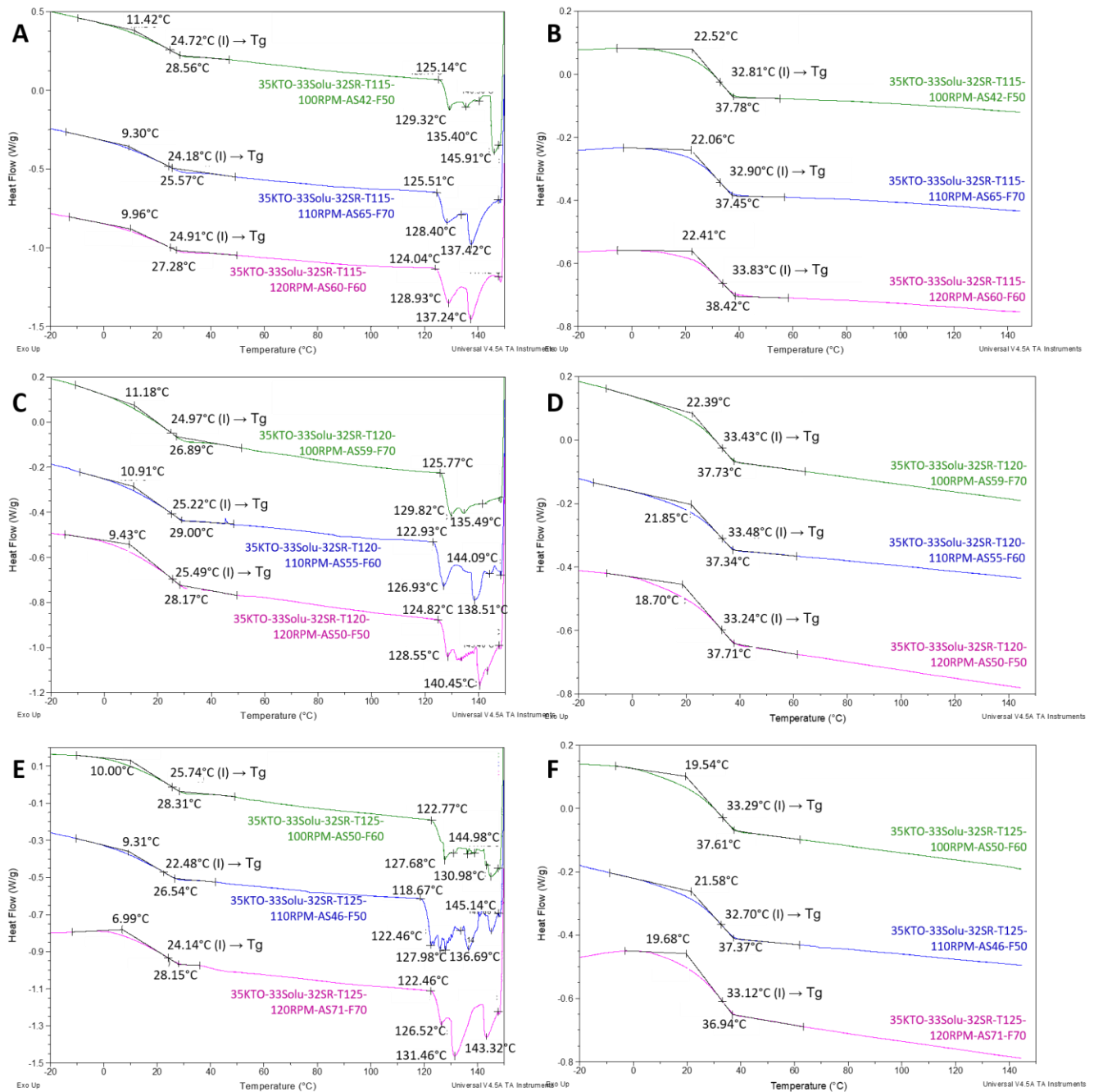


Figura 49: Termogramas de las muestras con 35% KTO, 33% Soluplus®, 32% Kollidon® SR procesadas por HME con la configuración de husillo 1.5. A: Primer calentamiento de muestras con temperatura de masa fundida de 115°C. B: Segundo calentamiento de muestras con temperatura de masa fundida de 115°C. C: Primer calentamiento de muestras con temperatura de masa fundida de 120°C. D: Segundo calentamiento de muestras con temperatura de masa fundida de 120°C. E: Primer calentamiento de muestras con temperatura de masa fundida de 125°C. F: Segundo calentamiento de muestras con temperatura de masa fundida de 125°C

De igual manera, las muestras procesadas con la configuración de husillo 1.5 fueron analizadas por DSC. La Figura 49 muestra los termogramas de los análisis por DSC agrupados por temperatura de procesamiento así la Figura 49 A, C y E muestran el primer calentamiento y la Figura 49 B, D y F muestran el segundo calentamiento. Los resultados obtenidos en el DSC con la configuración de husillo

1.5 son similares a los obtenidos con la configuración de husillo 1.1. En el segundo calentamiento se obtiene una sola temperatura de transición vítrea (T_g) alrededor de los 33°C , comprobando que se obtiene una solución sólida amorfa en todas las muestras, con el KTO en estado amorfo molecularmente disperso en la matriz polimérica de Soluplus® y Kollidon® SR.

En el primer calentamiento se observan nuevamente las transiciones endotérmicas adicionales de los 120°C en adelante. Similar a los análisis realizados con las muestras procesadas con la configuración de husillo 1.1, comparando los termogramas de DSC de muestras con diferentes porcentajes de Soluplus® y Kollidon® SR, así como los DSC de muestras binarias de KTO con cada uno de los excipientes poliméricos procesadas por un mezclador interno o discontinuo; los resultados sugieren que estas transiciones endotérmicas del primer calentamiento del DSC de las muestras procesadas con la configuración de husillo 1.5, estarían relacionadas con las interacciones de los materiales con Kollidon® SR y su copolímero PVP, así como con el copolímero PVCL del Soluplus®.

Las muestras procesadas por HME con la configuración de husillo 1.5 fueron analizadas adicionalmente por XRD, microscopía de placa caliente, SEM, y ss-NMR para comprobar que las muestras no contenían cristales de KTO y que si se había obtenido una solución sólida amorfa con KTO en estado amorfo, molecularmente disuelto en la matriz polimérica. Los resultados de las caracterizaciones adicionales comprobaron los resultados del DSC, por lo tanto, para las muestras procesadas por HME con la configuración de husillo 1.5 solo se analizaron algunas muestras por XRD y ss-NMR para comprobar los resultados.

La Figura 50 muestra los difractogramas de rayos X de dos muestras procesadas con la configuración de husillo 1.5. Las muestras seleccionadas fueron las procesadas a menor temperatura, y menor velocidad de rotación de los husillos, ya que al aumentar la temperatura se promueve la disolución del KTO en la matriz polimérica. Si las muestras analizadas no presentan cristales, las muestras a mayor temperatura tampoco los deberían tener.

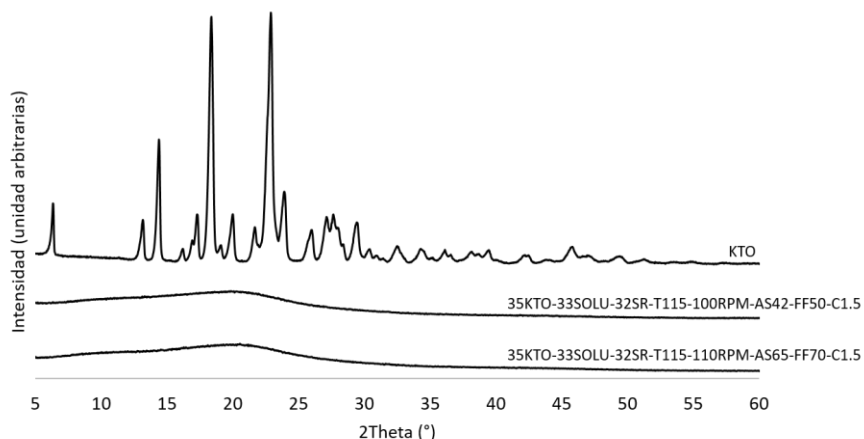


Figura 50: Difracción de Rayos X de las muestras procesadas por HME con la configuración de husillos 1.5.

Los resultados de XRD muestran el difractograma característico de una muestra amorfa, sin los picos de KTO cristalino (Figura 50). De estos resultados se podría inferir que las muestras procesadas por HME con la configuración de husillo 1.5 tienen el KTO en estado amorfo y por lo tanto se comprueba que se obtuvo una solución sólida amorfa con el KTO molecularmente disperso en la matriz polimérica.

El objetivo principal de esta parte del capítulo fue determinar cómo las condiciones de procesamiento afectan el perfil de liberación de KTO de las muestras procesadas por extrusión por fusión en caliente o HME. Todas las muestras procesadas con la configuración de husillo 1.5 fueron analizadas por medio de perfiles de liberación. Las muestras fueron molidas y tamizadas con una malla mesh 80 para obtener un polvo con tamaño de partícula inferior a los 180 μm , la cantidad de polvo necesaria para obtener 150 mg de KTO, el cual se empacó en cápsulas duras de gelatina. El perfil de liberación se realizó siguiendo los lineamientos de la Monografía USP 41 específica para cápsulas duras de KTO de liberación extendida.

Los perfiles de liberación de las muestras procesadas con la configuración de husillo 1.5 se encuentran en la Figura 51. De las 9 formulaciones procesadas, 4 se encontraron dentro del rango definido por la Monografía USP 41 a la primera, cuarta y octava hora. Las 4 formulaciones fueron las siguientes:

- 35KTO-33SOLU-32SR-T115-110RPM-AS65-FF70-C1.5
- 35KTO-33SOLU-32SR-T120-100RPM-AS59-FF70-C1.5
- 35KTO-33SOLU-32SR-T120-110RPM-AS55-FF60-C1.5
- 35KTO-33SOLU-32SR-T120-120RPM-AS50-FF50-C1.5

Al comparar las muestras que cumplieron con el rango establecido por la Monografía USP 41, 4 muestras procesadas con la configuración de husillo 1.5 y 5 muestras procesadas con la configuración 1.1, se puede ver como la temperatura de masa fundida de 120°C juega un papel importante, ya que todas las muestras procesadas a esta temperatura cumplieron con los perfiles de liberación descritos en la farmacopea. A la temperatura de masa fundida 115°C, 3 de las 6 muestras procesadas cumplieron con los porcentajes establecidos, y por último, a temperatura de masa fundida 125°C, ninguna de las muestras procesadas se encuentran dentro del rango de liberación establecido por la Monografía USP 41. En la figura también se agregan los perfiles de liberación de la mezcla física de 35% KTO, 33% Soluplus® y 32% Kollidon® SR, así como el del control negativo de solo los excipientes poliméricos procesados por un mezclador interno o discontinuo.

Se analizaron el factor de diferencia (f_1) y el factor de similitud (f_2). Los cálculos de f_1 y f_2 se realizaron comparando cada perfil de liberación con los porcentajes máximos, mínimos y el punto medio de los porcentajes establecidos en la Monografía USP 41 para KTO. Los resultados de los cálculos de f_1 y f_2 se encuentran en la Tabla 11. Los valores resaltados en gris son los valores de los factores que se encuentran dentro del rango permitido por la FDA para considerar dos curvas como similares.

De acuerdo con lo descrito anteriormente, 4 muestras se encuentran dentro de lo aceptado por la Monografía USP 41, ya que cumplen con los valores de f_1 y f_2 cuando son comparadas con los puntos medios y dependiendo de su ubicación dentro del rango establecido, también cumplen con los valores de f_1 y f_2 de los puntos mínimos o máximos. Adicionalmente, cuatro muestras más se ajustan a los valores de f_1 y f_2 ya sea de los puntos máximos, mínimos o puntos medios del rango descrito en la Monografía USP 41. Sin embargo, no se encuentran dentro de los rangos establecidos y por lo tanto no se consideran aceptadas.

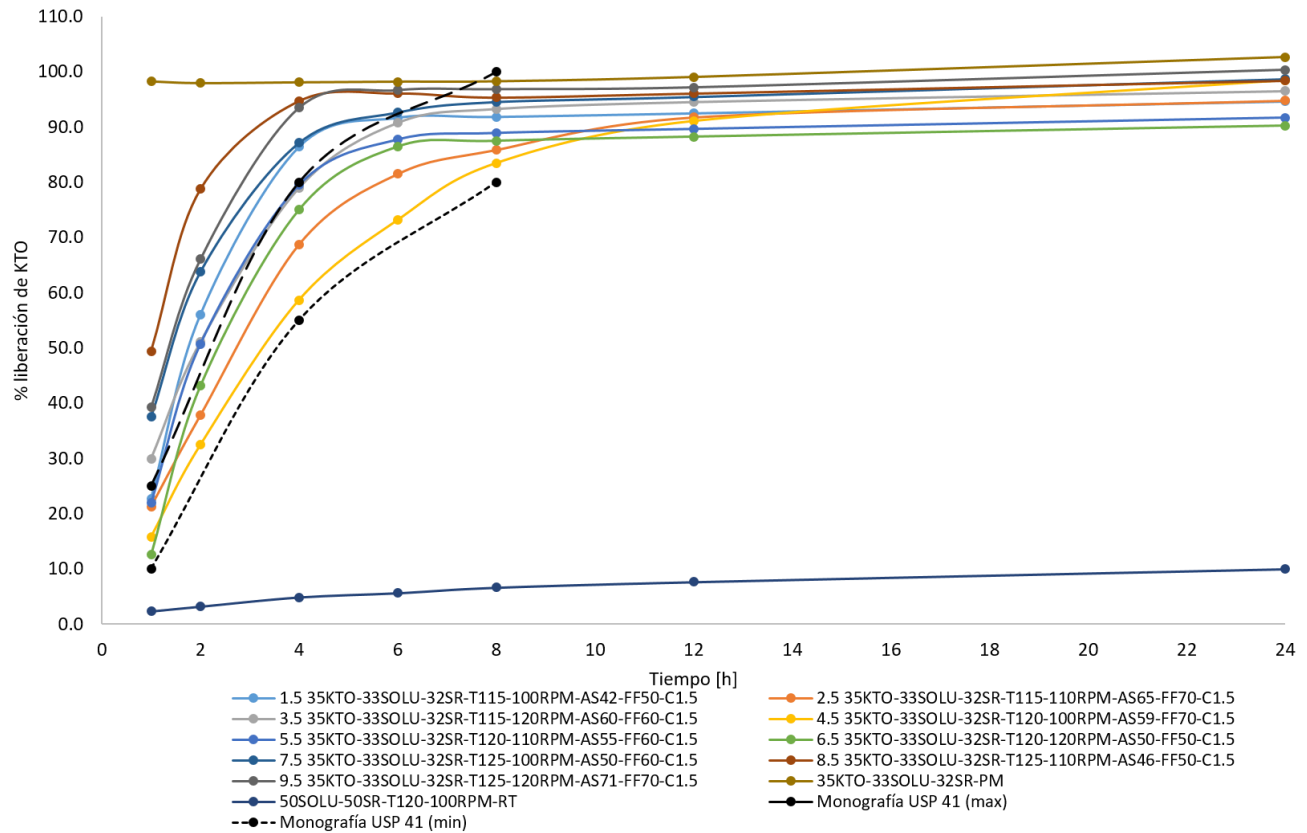


Tabla 11: Valores de f1 (factor de diferencia) y f2 (factor de similitud) de las muestra procesadas por HME con la configuración de husillo 1.5 en comparación con los porcentajes establecidos en la Monografía USP 41.

A			B			C		
1.5 35KTO-33SOLU-32SR-T115-100RPM-AS42-FF50-C1.5			2.5 35KTO-33SOLU-32SR-T115-110RPM-AS65-FF70-C1.5			3.5 35KTO-33SOLU-32SR-T115-120RPM-AS60-FF60-C1.5		
	f1	f2		f1	f2		f1	f2
Mínimo	25	37	Mínimo	15	51	Mínimo	25	38
Punto medio	11	49	Punto medio	5	70	Punto medio	11	53
Máximo	7	61	Máximo	11	51	Máximo	5	67
D			E			F		
4.5 35KTO-33SOLU-32SR-T120-100RPM-AS59-FF70-C1.5			5.5 35KTO-33SOLU-32SR-T120-110RPM-AS55-FF60-C1.5			6.5 35KTO-33SOLU-32SR-T120-120RPM-AS50-FF50-C1.5		
	f1	f2		f1	f2		f1	f2
Mínimo	6	70	Mínimo	22	41	Mínimo	16	46
Punto medio	7	62	Punto medio	9	56	Punto medio	9	58
Máximo	16	42	Máximo	8	57	Máximo	13	49
G			H			I		
7.5 35KTO-33SOLU-32SR-T125-100RPM-AS50-FF60-C1.5			8.5 35KTO-33SOLU-32SR-T125-110RPM-AS46-FF50-C1.5			9.5 35KTO-33SOLU-32SR-T125-120RPM-AS71-FF70-C1.5		
	f1	f2		f1	f2		f1	f2
Mínimo	31	32	Mínimo	39	27	Mínimo	35	30
Punto medio	17	42	Punto medio	24	34	Punto medio	20	38
Máximo	9	55	Máximo	15	42	Máximo	10	50

Se realizaron las comparaciones entre las muestras procesadas con las dos configuraciones de husillo 1.1 y 1.5, bajo las mismas condiciones de proceso, con el fin de analizar la diferencia de las dos configuraciones con respecto a los perfiles de liberación, y estudiar de igual manera, la estabilidad y reproducibilidad del proceso. Los valores de f_1 y f_2 se encuentran en la Tabla 12. Solo una muestra no cumple con los valores de f_1 y f_2 y fue la muestra procesada con la menor temperatura (115°C), menor velocidad de rotación de los husillos (100 rpm), y menor factor de llenado (50%). Dos muestras no cumplieron con el valor de similitud, f_2 , pero sí con el factor de diferencia, f_1 . 6 de las muestras cumplieron tanto con el valor de f_1 como con el valor de f_2 y podrían ser consideradas como similares. Los valores que cumplen con los requisitos de f_1 y f_2 se encuentran resaltados en gris.

Tabla 12: Valores de f_1 (factor de diferencia) y f_2 (factor de similitud) de las muestra procesadas por HME comparadas entre ellas con diferente configuración de husillo pero mismas condiciones de proceso.

Muestra	f_1	f_2
35KTO-33SOLU-32SR-T115-100RPM-AS42-FF50	28	34
35KTO-33SOLU-32SR-T115-110RPM-AS65-FF70	8	59
35KTO-33SOLU-32SR-T115-120RPM-AS60-FF60	13	49
35KTO-33SOLU-32SR-T120-100RPM-AS59-FF70	3	77
35KTO-33SOLU-32SR-T120-110RPM-AS55-FF60	3	80
35KTO-33SOLU-32SR-T120-120RPM-AS50-FF50	9	54
35KTO-33SOLU-32SR-T125-100RPM-AS50-FF60	7	52
35KTO-33SOLU-32SR-T125-110RPM-AS46-FF50	10	47
35KTO-33SOLU-32SR-T125-120RPM-AS71-FF70	3	74

Las muestras con 35%KTO, 33% Soluplus® y 32% Kollidon® SR procesadas por HME no solidificaron completamente y mostraron una apariencia elástica después de enfriarse, lo cual hizo su pos-extrusión y manejo más difícil. Al analizar el segundo calentamiento de las 18 muestras en el DSC, se observa que la temperatura de transición vítrea de las formulaciones es ligeramente superior a la temperatura ambiente, lo que permite una relajación molecular; influyendo en el comportamiento elástico de la formulación después de ser procesada. Al analizar el inicio de la temperatura de transición vítrea umbral (onset) de la T_g , se observa que la temperatura ambiente se encuentra entre el umbral y el punto medio de la transición, considerado como la T_g . Resultados similares se encontraron en la literatura, donde no fue posible procesar muestras con concentraciones superiores al 30% de KTO por su apariencia elástica después del proceso de enfriamiento [7] [77] [78]. Debido a lo anterior, fue necesario almacenar las muestras en un espacio con temperatura controlada, por debajo de los 10°C, para evitar el comportamiento elástico, que dificultaría la molienda y el proceso de empacado de las cápsulas duras de gelatina. Se observó que las muestras no almacenadas en un espacio con temperatura controlada, su molienda era difícil, el polvo tendía a aglomerarse y las cápsulas quedaban con aire en su interior, lo que hacía que éstas flotaran afectando negativamente el perfil de liberación de KTO. Todas las muestras analizadas fueron almacenadas en nevera.

Se realizaron análisis preliminares de estabilidad por DSC, para verificar una muestra procesada con cada configuración de husillo 6 meses después de procesada. La Figura 52 muestra los termogramas de primer (Figura 52 A) y segundo (Figura 52 B) calentamiento de dos muestras procesadas por HME al mes 0, inmediatamente después de procesadas, y a los 6 meses. En la Figura 52 A se observa un cambio en los termogramas de las muestras al pasar los 6 meses de almacenamiento, las transiciones endotérmicas a partir de los 125°C descritas anteriormente desaparecieron y se observó una transición endotérmica extendida alrededor de los 80°C que se podría relacionar con el primer calentamiento del excipiente polimérico Soluplus® (Figura 30). Como se mencionó anteriormente, las muestras fueron almacenadas en nevera para el control de la temperatura, pero no tuvieron control de humedad. Los cambios presentados en el primer calentamiento, a los 6 meses podrían deberse, adicionalmente, a la presencia de humedad, ya que los excipientes poliméricos empleados son sensibles a ésta. Al analizar el segundo calentamiento (Figura 52 B) se observa una sola transición vítrea (T_g) alrededor de los

33°C, demostrando que el KTO sigue estando molecularmente disperso en la matriz polimérica de Soluplus® y Kollidon® SR en estado amorfo, y que la solución sólida amorfa mantiene su estabilidad. El análisis de estabilidad preliminar por calorimetría DSC no sustituye las pruebas de estabilidad en cámara en condiciones aceleradas, las cuales se encuentran establecidas por la FDA (Drug Stability Guidelines).

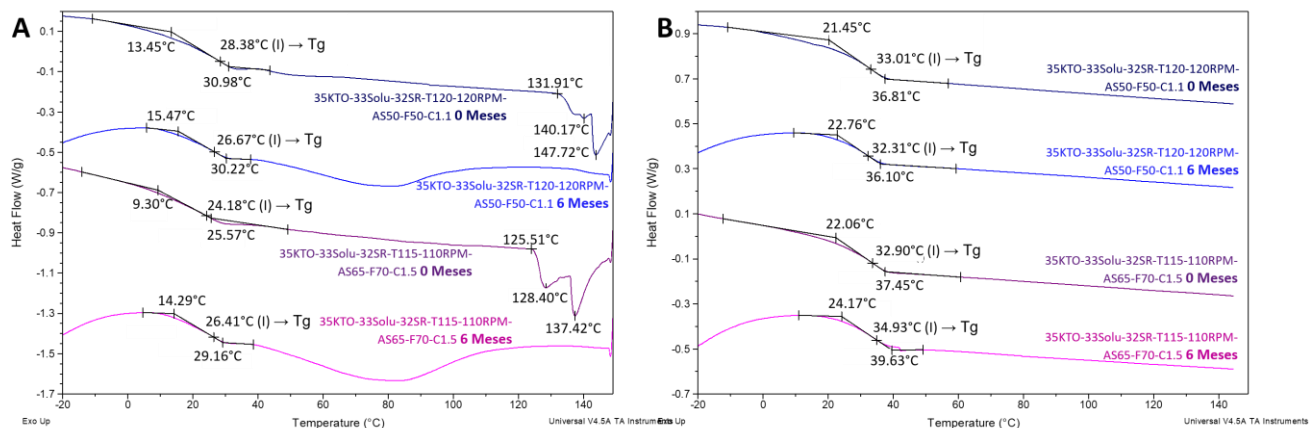


Figura 52: Análisis preliminar de estabilidad por calorimetría de muestras procesadas por HME. A: Termograma del primer calentamiento en el DSC. B: Termograma del segundo calentamiento en el DSC.

3.2.1 Análisis estadístico de los resultados

Para determinar la influencia de las condiciones de proceso en el perfil de liberación de KTO de la matriz polimérica de Soluplus® y Kollidon® SR se analizaron los resultados del Diseño de Experimentos con el apoyo del software Design Expert 11. Como variables de entrada se utilizaron 3 factores numéricos continuos: la temperatura de masa fundida, la velocidad de rotación de los husillos y el factor de llenado, y un factor categórico: la configuración de los husillos. Como variables de respuesta se estudiaron 5: el porcentaje de liberación de KTO en la hora 1 (Monografía 1h), el porcentaje de liberación de KTO en la hora 4 (Monografía 4h), el porcentaje de liberación de KTO en la hora 8 (Monografía 8h), el factor de diferencia f1 y el factor de similitud f2. Se implementó un Modelo de Interacción de dos Factores (2FI) y la metodología de superficie de respuesta, lo más apropiado para analizar los efectos de los parámetros (condiciones de proceso), entender sus interacciones y optimizar las respuestas deseadas. La Tabla 3 descrita en el CAPÍTULO 2: MATERIALES Y MÉTODOS, muestra la matriz del diseño de experimentos.

La Tabla 13 muestra un resumen de los modelos evaluados con el software Design Expert 11 para encontrar los que puedan describir las respuestas deseadas de una manera eficiente y satisfactoria (R1: Monografía 1h, R2: Monografía 4h, R3: Monografía 8h, R4: Factor de Diferencia f1 y R5: Factor de Similitud f2). Como se observa en la tabla, se sugiere un modelo 2FI para todas las respuestas, para la R3 se sugiere un modelo 2FI y el modelo lineal. Como criterios para la sugerencia del modelo, se propone el modelo polinomial de orden más alto donde los términos adicionales son significativos.

Los modelos codificados para las respuestas son los siguientes:

Ecuación 13	$R1 = 27.87 + 7.93A - 2.55B - 1.91C - 0.0667D - 6.62AB - 1.04AC + 0.783AD + 15.06BC + 3.48BD + 0.508CD$
Ecuación 14	$R2 = 74.83 + 9.91A + 2.17B - 2.78C + 5.48D - 3.05AB - 1.63AC - 3.01AD + 11.43BC + 0.358BD - 3.1CD$
Ecuación 15	$R3 = 88.70 + 5.23A + 2.72B - 0.4C + 2.16D - 4.02AB - 0.569AC - 2.6AD + 4.53BC - 1.43BD - 1.02CD$
Ecuación 16	$R4 = 12.39 + 4.0A - 1.58B - 1.42C + 0.167D - 0.25AB + 0.25AC + 1.67AD + 5.0BC + 2.42BD - 0.583CD$
Ecuación 17	$R5 = 52.0 - 8.25A + 3.75B + 2.5C - 0.667D + 0.312AB - 0.937AC - 1.42AD - 8.94BC - 4.42BD + 2.33CD$

Tabla 13: Modelos evaluados para las 5 respuestas analizadas con el Software Design Expert 11.

Modelos evaluados	p-Value secuencial	Desv. Estándar	R ²	R ² ajustado	R ² pronosticado	
Respuesta R1: Monografía 1h:						
Lineal	0.2903	12.5461	0.3000	0.0846	-0.4054	
2FI	0.0940	9.1432	0.7998	0.5139	-0.9068	Sugerido
Cuadrático	0.2890	8.9214	0.8366	0.5372	-0.9211	Aliado
Respuesta R2: Monografía 4h:						
Lineal	0.0077	9.1536	0.6317	0.5183	0.2439	
2FI	0.0036	3.9934	0.9623	0.9083	0.5688	Sugerido
Cuadrático	0.2810	3.8831	0.9694	0.9133	0.5199	Aliado
Respuesta R3: Monografía 8h:						
Lineal	0.0133	5.1095	0.5970	0.4730	0.1395	Sugerido
2FI	0.0400	3.2332	0.9131	0.7890	-0.5934	Sugerido
Cuadrático	0.8852	3.4857	0.9134	0.7547	-0.7515	Aliado
Respuesta R4: Factor Diferencia f1:						
Lineal	0.1956	5.9070	0.3522	0.1529	-0.3488	
2FI	0.1313	4.5609	0.7921	0.4950	-0.8249	Sugerido
Cuadrático	0.1100	3.9122	0.8689	0.6284	-0.7553	Aliado
Respuesta R5: Factor Similitud f2:						
Lineal	0.0929	10.3162	0.4358	0.2622	-0.1602	
2FI	0.0776	7.2783	0.8488	0.6327	-0.0209	Sugerido
Cuadrático	0.1283	6.3803	0.9004	0.7178	0.0353	Aliado

Donde A, B, C, y D son los factores codificados que se refieren a la temperatura de la masa fundida, velocidad de rotación de los husillos, factor de llenado y configuración de husillo, respectivamente. Las ecuaciones en términos de factores codificados se pueden usar para hacer predicciones sobre la respuesta para niveles dados de cada factor. Por defecto, los niveles altos de los factores se codifican como +1 y los niveles bajos se codifican como -1. La ecuación codificada es útil para identificar el impacto relativo de los factores comparando los coeficientes de los factores.

Las ecuaciones en términos de factores reales pueden usarse para hacer predicciones sobre la respuesta para los niveles dados de cada factor, los niveles deben especificarse en las unidades originales para cada factor. Para el DoE analizado, cada respuesta tiene dos ecuaciones en términos reales, ya que uno de los factores es categórico, la configuración de husillos, y por lo tanto se genera una ecuación por cada configuración. Los términos positivos del modelo tienen efectos sinérgicos, mientras que los términos negativos tienen un efecto antagónico. Los modelos en términos de factores reales son los siguientes:

Ecuación 18 *Monografía 1h =*
 Configuración de husillo 1

$$-966.74 + 17.24 * \text{Temp. Masa Fundida} + 6.25 * \text{Vel. Rotación} - 14.3 * \text{Factor llenado} - 0.13$$

$$+ 0.15 * \text{Vel. Rotación} * \text{Factor llenado}$$
 Configuración de husillo 5

$$-1087.2 + 17.56 * \text{Temp. Masa Fundida} + 6.94 * \text{Vel. Rotación} - 14.2 * \text{Factor llenado} - 0.13$$

$$+ 0.15 * \text{Vel. Rotación} * \text{Factor llenado}$$

Ecuación 19 *Monografía 4h =*
 Configuración de husillo 1

$$-547.68 + 11.24 * \text{Temp. Masa Fundida} + 0.65 * \text{Vel. Rotación} - 8.64 * \text{Factor llenado} - 0.061$$

$$+ 0.114 * \text{Vel. Rotación} * \text{Factor llenado}$$
 Configuración de husillo 5

$$-363.0 + 10.04 * \text{Temp. Masa Fundida} + 0.72 * \text{Vel. Rotación} - 9.26 * \text{Factor llenado} - 0.061$$

$$+ 0.114 * \text{Vel. Rotación} * \text{Factor llenado}$$

Ecuación 20 *Monografía 8h =*
 Configuración de husillo 1

$$-994.6 + 11.09 * \text{Temp. Masa Fundida} + 7.34 * \text{Vel. Rotación} - 3.56 * \text{Factor llenado} - 0.08$$

$$+ 0.045 * \text{Vel. Rotación} * \text{Factor llenado}$$
 Configuración de husillo 5

$$-821.75 + 10.05 * \text{Temp. Masa Fundida} + 7.05 * \text{Vel. Rotación} - 3.76 * \text{Factor llenado} - 0.08$$

$$+ 0.045 * \text{Vel. Rotación} * \text{Factor llenado}$$

Ecuación 21 *Factor Diferencia f1 =*
 Configuración de husillo 1

$$+305.22 + 0.717 * \text{Temp. Masa Fundida} - 2.8 * \text{Vel. Rotación} - 6.18 * \text{Factor llenado} - 0.005$$

$$+ 0.05 * \text{Vel. Rotación} * \text{Factor llenado}$$
 Configuración de husillo 5

$$+179.39 + 1.38 * \text{Temp. Masa Fundida} - 2.3 * \text{Vel. Rotación} - 6.3 * \text{Factor llenado} - 0.005$$

$$+ 0.05 * \text{Vel. Rotación} * \text{Factor llenado}$$

Ecuación 22 *Factor Similitud f2 =*
 Configuración de husillo 1

$$-516.54 - 0.93 * \text{Temp. Masa Fundida} + 5.43 * \text{Vel. Rotación} + 12.1 * \text{Factor llenado} + 0.006$$

$$- 0.089 * \text{Vel. Rotación} * \text{Factor llenado}$$
 Configuración de husillo 5

$$-380.71 - 1.5 * \text{Temp. Masa Fundida} + 4.55 * \text{Vel. Rotación} + 12.6 * \text{Factor llenado} + 0.006$$

$$- 0.089 * \text{Vel. Rotación} * \text{Factor llenado}$$

El coeficiente de correlación o R^2 es una medida estadística que indica el ajuste de los datos al modelo. Un R^2 de 1 sugiere un ajuste perfecto por el modelo y el valor de R^2 más cercano a 1 es señal de que los valores pronosticados por el modelo están más cerca de los valores experimentales de respuesta. Como se puede ver en la Tabla 13, R^2 de la respuesta R1 fue 0.7998. Este valor expresa que el 79.98% de la variación total de la Monografía 1h se atribuye a las variables de entrada consideradas y se justifica por el modelo adoptado. De la misma manera para cada una de las respuestas, el 96.23% de la variación total de la Monografía 4h, el 91.31% de la variación de la Monografía 8h, el 79.21% de la variación del Factor Diferencia f1, y el 84.88% de la variación del Factor Similitud f2 se deben a las variables de entrada estudiadas. Estos valores de R^2 indican que las variables de respuesta pronosticadas concuerdan bien con las variables respuestas experimentales.

Los gráficos de las variables de respuesta pronosticadas frente a las variables de respuesta experimentales o reales se muestran en la Figura 53 para todas las respuestas. Estas gráficas de diagnóstico muestran que varias de las variables de respuesta predichas poseen muy buena correlación lineal con respecto a las experimentales.

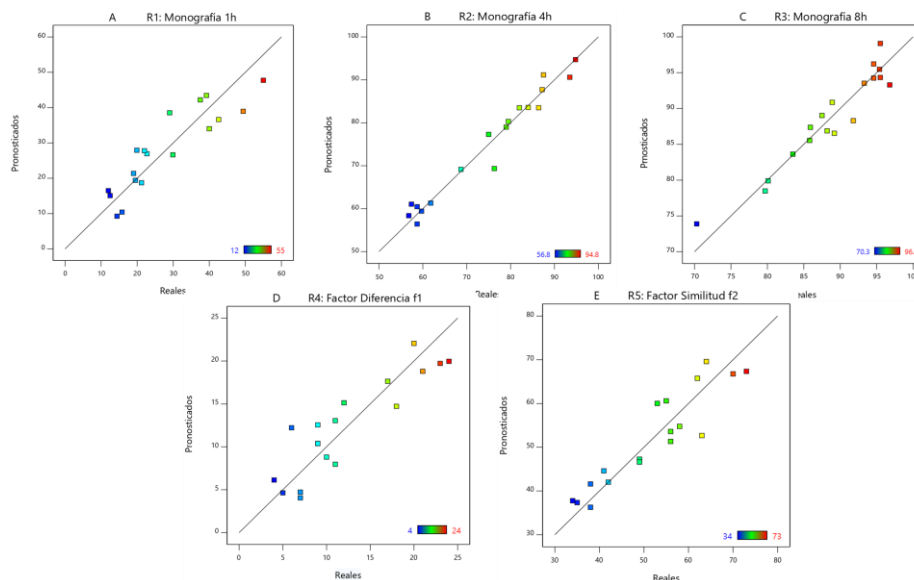


Figura 53: Gráfica de las variables de respuesta pronosticadas vs. experimentales

El análisis de varianza (ANOVA) se realizó para analizar los modelos sugeridos, sus términos y determinar cuáles factores son significativos y cuáles no lo son. Los resultados de ANOVA se muestran en la Tabla 14, Tabla 15, Tabla 16, Tabla 17 y Tabla 18 para la Monografía 1h, Monografía 4h, Monografía 8h, Factor Diferencia f1 y Factor Similitud f2, respectivamente. El valor de probabilidad (p-value) determina si los modelos sugeridos son significativos o por el contrario, no lo son. Un p-value inferior a 0,05 significa que el modelo es significativo con un nivel de confianza del 95%. El p-value también determina qué factores deben incluirse en el modelo o excluirse de él. Por lo tanto, los factores con un p-value inferior a 0.05 indican que los valores son significativos y deben incluirse en el modelo. Sin embargo, al analizar los resultados del análisis ANOVA (Tabla 14, Tabla 15, Tabla 16, Tabla 17 y Tabla 18) se observa que no todos los factores son significativos en los modelos. Para la Monografía 1h (Tabla 14) solo la temperatura de masa fundida y la interacción entre la velocidad de rotación de los husillos y el factor de llenado fueron significativos. Para la Monografía 4h (Tabla 15) la temperatura de masa fundida, el factor de llenado, la configuración de husillos fueron significativos; así como también las interacciones entre la temperatura de masa fundida y la configuración de husillos, la velocidad de

rotación de los husillos y el factor de llenado, y el factor de llenado y la configuración de husillos fueron significativas. Para la Monografía 8h (Tabla 16) la temperatura de masa fundida, la velocidad de rotación de los husillos, la configuración de husillos fueron significativos, también fueron significativas las interacciones entre la temperatura de masa fundida y la velocidad de rotación de los husillos, la temperatura de masa fundida y la configuración de husillos, y la velocidad de rotación de los husillos y el factor de llenado. Para el Factor Diferencia f1 (Tabla 17) y el Factor Similitud f2 (Tabla 18) solo la temperatura de masa fundida y la interacción entre la velocidad de rotación de los husillos y el factor de llenado fueron significativos. De lo anterior se puede concluir que el factor más importante fue la temperatura de masa fundida. Este resultado era de esperarse pues si se analiza la Ecuación 1, Ecuación 2 y la Ecuación 3 descritas en el numeral 1.3 “Disolución de partículas de API en un polímero fundido” del “CAPÍTULO 1: ESTADO DEL ARTE” se advierte que al variar la temperatura varían varios términos de las ecuaciones, lo que afecta la velocidad de disolución del API en el excipiente polimérico fundido. Al aumentar la temperatura de procesamiento, disminuye la viscosidad del polímero fundido, aumentando el coeficiente de difusión, lo que conlleva a un aumento en la velocidad de disolución. Adicionalmente, al aumentar la temperatura de procesamiento, se aumenta la solubilidad de saturación del API en el excipiente polimérico, lo que lleva a un aumento en la velocidad de disolución. Al variar la velocidad de disolución, indirectamente se está variando la disolución del API en el excipiente polimérico, por lo tanto su liberación también se ve afectada.

Aunque no todos los factores o variables de entrada individuales fueron significativos en los modelos, las interacciones de dos factores o variables de entrada si fueron significativas, por lo tanto no se eliminaron los factores o variables de entrada individuales para no ignorar sus interacciones.

Tabla 14: Resultados ANOVA del modelo 2FI para la respuesta R1: Monografía 1h

Fuente	Sumatoria de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	f-value	p-value
Modelo	2338.15	10	233.82	2.80	0.0927
A-Temperatura de masa fundida	755.25	1	755.25	9.03	0.0198
B-Velocidad de rotación	78.03	1	78.03	0.93	0.3662
C-Factor de llenado	43.70	1	43.70	0.52	0.4931
D-Configuración de Husillos	0.08	1	0.08	0.00	0.9762
AB	233.64	1	233.64	2.79	0.1385
AC	5.81	1	5.81	0.07	0.7997
AD	7.36	1	7.36	0.09	0.7752
BC	1209.02	1	1209.02	14.46	0.0067
BD	145.60	1	145.60	1.74	0.2284
CD	3.10	1	3.10	0.04	0.8527
Residual	585.19	7	83.60		

Tabla 15: Resultados ANOVA del modelo 2FI para la respuesta R2: Monografía 4h

Fuente	Sumatoria de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	f-value	p-value
Modelo	2845.55	10	284.55	17.84	0.0005
A-Temperatura de masa fundida	1178.10	1	1178.10	73.87	0.0001
B-Velocidad de rotación	56.77	1	56.77	3.56	0.1012
C-Factor de llenado	92.96	1	92.96	5.83	0.0465
D-Configuración de Husillos	540.11	1	540.11	33.87	0.0007
AB	49.61	1	49.61	3.11	0.1211
AC	14.08	1	14.08	0.88	0.3786
AD	108.60	1	108.60	6.81	0.0349
BC	696.16	1	696.16	43.65	0.0003
BD	1.54	1	1.54	0.10	0.7650
CD	115.32	1	115.32	7.23	0.0311
Residual	111.63	7	15.95		

Tabla 16: Resultados ANOVA del modelo 2FI para la respuesta R3: Monografía 8h

Fuente	Sumatoria de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	f-value	p-value
Modelo	768.99	10	76.90	7.36	0.0074
A-Temperatura de masa fundida	328.65	1	328.65	31.44	0.0008
B-Velocidad de rotación	88.56	1	88.56	8.47	0.0226
C-Factor de llenado	1.92	1	1.92	0.18	0.6811
D-Configuración de Husillos	83.64	1	83.64	8.00	0.0255
AB	86.14	1	86.14	8.24	0.0240
AC	1.73	1	1.73	0.17	0.6967
AD	81.12	1	81.12	7.76	0.0271
BC	109.51	1	109.51	10.48	0.0143
BD	24.65	1	24.65	2.36	0.1685
CD	12.40	1	12.40	1.19	0.3121
Residual	73.17	7	10.45		

Tabla 17: Resultados ANOVA del modelo 2FI para la respuesta R4: Factor Diferencia f1

Fuente	Sumatoria de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	f-value	p-value
Modelo	554.67	10	55.47	2.67	0.1030
A-Temperatura de masa fundida	192.00	1	192.00	9.23	0.0189
B-Velocidad de rotación	30.08	1	30.08	1.45	0.2682
C-Factor de llenado	24.08	1	24.08	1.16	0.3176
D-Configuración de Husillos	0.50	1	0.50	0.02	0.8812
AB	0.33	1	0.33	0.02	0.9028
AC	0.33	1	0.33	0.02	0.9028
AD	33.33	1	33.33	1.60	0.2461
BC	133.33	1	133.33	6.41	0.0391
BD	70.08	1	70.08	3.37	0.1091
CD	4.08	1	4.08	0.20	0.6711
Residual	145.61	7	20.80		

Tabla 18: Resultados ANOVA del modelo 2FI para la respuesta R5: Factor Similitud f2

Fuente	Sumatoria de cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado medio	f-value	p-value
Modelo	2081.19	10	208.12	3.93	0.041
A-Temperatura de masa fundida	816.75	1	816.75	15.42	0.006
B-Velocidad de rotación	168.75	1	168.75	3.19	0.117
C-Factor de llenado	75.00	1	75.00	1.42	0.273
D-Configuración de Husillos	8.00	1	8.00	0.15	0.709
AB	0.52	1	0.52	0.01	0.924
AC	4.69	1	4.69	0.09	0.775
AD	24.08	1	24.08	0.45	0.522
BC	426.02	1	426.02	8.04	0.025
BD	234.08	1	234.08	4.42	0.074
CD	65.33	1	65.33	1.23	0.303
Residual	370.81	7	52.97		

A continuación se analizará el efecto de cada uno de los parámetros de procesamiento sobre las 5 variables de respuesta estudiadas. Para esto se seleccionaron las imágenes de superficie de respuesta tridimensionales (3D) que se muestran en la Figura 55. Para la Monografía 1h (Figura 55 A) se observa que por lo general a medida que aumenta la temperatura de masa fundida, la velocidad de rotación de los husillos y el factor de llenado, aumenta la liberación de KTO. Sin embargo, cuando el factor de llenado es 50%, al aumentar la velocidad de rotación de los husillos, se disminuye el porcentaje de liberación de KTO. Para la Monografía 4h (Figura 55 B) se observa un comportamiento similar que en la Monografía 1h. Para la monografía 8h (Figura 55 C) se observa que a medida que se aumentan las

tres condiciones de procesamiento, se aumenta la liberación de KTO. Para el Factor Diferencia f1 (Figura 55 D), se observa que a medida que se aumenta la temperatura de masa fundida, se aumenta el valor de f1, a medida que aumenta la velocidad de rotación de los husillos, se disminuye el valor de f1, menos cuando el factor de llenado es 70%, que al aumentar la velocidad de rotación de los husillos, se aumenta el valor de f1. Para el Factor Similitud f2 (Figura 55 E), se presenta el comportamiento contrario que en el Factor Diferencia f1, al aumentar la temperatura de masa fundida, se disminuye el valor de f2, a medida que se aumenta la velocidad de rotación de los husillos, se aumenta el valor de f2, menos cuando el factor de llenado es de 70%, que al aumentar la velocidad de rotación de los husillos disminuye el valor de f2. Este comportamiento inverso entre los factores f1 y f2 era esperado, ya que estos valores dependen de las liberaciones a la primera, cuarta y octava hora, y según lo definido por la FDA, el factor de diferencia f1 debe ser el menor valor posible, mientras que el factor similitud f2 debe ser el mayor valor posible. Estas restricciones se tuvieron en cuenta en el análisis. Los comportamientos descritos anteriormente para las 5 variables de respuesta son similares en las dos configuraciones de husillos. El análisis ANOVA mostró que hay interacciones de factores que son significativos y tienen un efecto sinérgico en las variables de respuesta, sin embargo, según las interacciones analizadas, el efecto sinérgico de los factores puede ser de mayor o menor influencia sobre cada una de las variables de respuesta analizadas.

Los comportamientos anteriormente descritos tienen una explicación con base en los fenómenos físicos del proceso de extrusión. En general, de la Figura 55 se puede concluir que al aumentar las condiciones de proceso, se aumenta la liberación de KTO. Ahora bien, analizando cada una de las condiciones de proceso, como se mencionó, al aumentar la temperatura de proceso, se disminuye la viscosidad de la muestra, aumentando la fluidez y por lo tanto aumentando la velocidad de disolución del KTO en los excipientes poliméricos. Adicionalmente, al disminuir la viscosidad se aumenta la velocidad de cizalladura (ver Ecuación 23 donde τ es el esfuerzo, η es la viscosidad y $\dot{\gamma}$ es la velocidad de cizalladura), al aumentar la velocidad de cizalladura, se aumenta la disipación viscosa que genera a su vez un aumento de la temperatura de masa fundida, lo que termina en un aumento de la velocidad de disolución.

Ecuación 23:

$$\tau = \eta \dot{\gamma}$$

Al aumentar la velocidad de rotación de los husillos, aumenta la velocidad de cizalladura, y puede aumentar la capacidad de mezcla de la extrusora doble husillo, siempre y cuando, se encuentre en el rango adecuado de relación de viscosidades entre la fase dispersa y la fase continua (μ_2/μ_1) de la formulación. Esto puede visualizarse desde el Diagrama de Grace (Figura 54), el cual muestra el Número Capilar crítico versus la relación de viscosidades entre la fase dispersa y la fase continua. El Número Capilar define el efecto relativo entre la viscosidad y la tensión superficial que actúa a través de una interfaz entre dos líquidos inmiscibles. El diagrama de la Figura 54 indica que el flujo elongacional siempre tiene la mayor probabilidad de generar una dispersión, por ende, una buena capacidad de mezcla. Este tipo de flujo está presente en las extrusoras doble husillo. Si se considera el flujo de cizalladura, se obtiene una dispersión siempre y cuando la relación de viscosidades entre la fase dispersa y la fase continua sea inferior a 3 y el Número Capilar crítico se aproxime a 1. Este tipo de flujo existe en las extrusoras doble husillo. El Diagrama de Grace muestra la importancia de los flujos elongacionales y de cizalladura para obtener una buena dispersión, y por tanto una buena capacidad de mezcla.

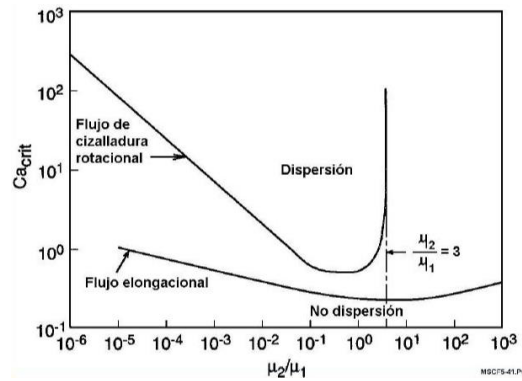


Figura 54: Diagrama de Grace [79].

Acorde con lo anterior, al aumentar la velocidad de rotación de los husillos, aumenta la velocidad de cizalladura, mejorando la capacidad de mezcla de la extrusora dependiendo de las condiciones de proceso, mejorando el gradiente de concentración, y a su vez disminuyendo el tamaño o radio de la partícula sólida de KTO (mezcla dispersiva), lo que genera un aumento del área superficial. La mejora del gradiente de concentración y el aumento del área superficial, aumentan la velocidad de disolución del KTO en los excipientes poliméricos. Asimismo, al aumentar la velocidad de rotación de los husillos, se aumenta la velocidad de cizalladura, como se mencionó anteriormente, generando un mayor aumento de la velocidad de disolución. El factor de llenado es el ajuste de la velocidad de rotación de los husillos y el flujo másico de alimentación de sólidos (Ecuación 4), al depender éste de otras condiciones de procesamiento, su influencia es más difícil de analizar. Al aumentar el factor de llenado, se disminuye el volumen libre de la extrusora, aumentando el esfuerzo requerido para mezclar la muestra. Al aumentar el esfuerzo, aumenta la velocidad de cizalladura (Ecuación 23), generando mayor disipación viscosa, lo que aumenta la temperatura de masa fundida, y disminuye la viscosidad, generando un aumento en la velocidad de disolución del KTO en los excipientes poliméricos.

Aunque la temperatura de masa fundida y la interacción entre la velocidad de rotación de los husillos y el factor de llenado fueron significativos para f_1 y f_2 , estos factores son dependientes del perfil de liberación completo de la muestra, por tanto, aunque se incluyeron en el modelo, deben ser calculados con las ecuaciones descritas por la FDA (Ecuación 7 y Ecuación 8 respectivamente).

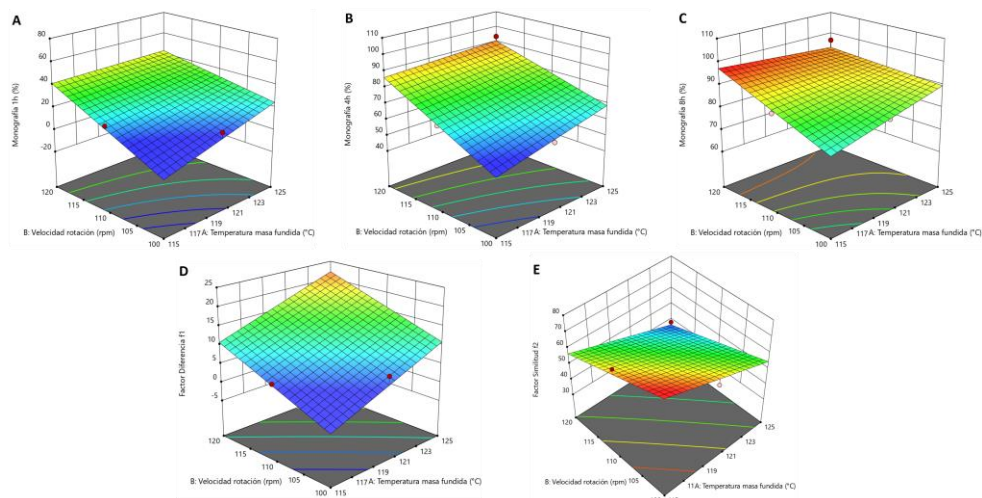


Figura 55: Superficie respuesta tridimensional con factor de llenado del 70% y configuración de husillos 1.5. A: Monografía 1h. B: Monografía 4h. C: Monografía 8h. D: Factor Diferencia f_1 . E: Factor Similitud f_2 .

3.2.1.1 Optimización del proceso de HME

Para poder optimizar el proceso se deben establecer algunos requisitos para los factores y las respuestas en el módulo de Optimización de Design Expert. Todos los factores y las respuestas de las Monografías se definieron como “dentro del rango” así: para la temperatura de masa fundida entre 115 y 125°C, para la velocidad de rotación de los husillos entre 100 y 120 rpm, para el factor de llenado entre 50 y 70%, para la Monografía 1h entre 10 y 15%, para la Monografía 4h entre 55 y 80%, y para la Monografía 8h entre 80 y 100%, de esta forma cumplir con la Monografía USP 41 específica de KTO en cápsula dura con perfil de liberación extendido. Para la respuesta del Factor Diferencia f1 se especificó como “minimizar” el rango entre 0 y 15 y para el Factor Similitud f2 se especificó como “maximizar” en el rango de 50 a 100, de este modo cumplir con las especificaciones de la FDA [47].

El módulo de optimización del software define un término llamado Deseabilidad, que puede variar de cero a uno, y determina las condiciones óptimas de operación para maximizar la deseabilidad. Los resultados de la optimización se suelen mostrar utilizando gráficos de contorno. Cada contorno muestra un valor constante de la respuesta y cada punto del contorno proporciona las condiciones operativas necesarias para alcanzar ese valor de la respuesta. Además, las figuras muestran una bandera que indica el punto de máxima conveniencia. Sin embargo, existen diferentes posibilidades de combinaciones de las condiciones de proceso con las que se cumplirían las restricciones planteadas para las respuestas, siendo cierta combinación de condiciones de procesamiento más atractivas que otras. Esto genera una ventana óptima de procesamiento o rangos de operación óptimos, donde se limitan las condiciones de procesamiento a rangos en los cuales se obtienen los mejores resultados.

La Figura 56 muestra la ventana óptima de procesamiento o rangos de operación óptimos en amarillo para cada una de las configuraciones de husillo y condiciones de proceso. Bajo las condiciones de proceso que se encuentran en las ventanas óptimas de procesamiento, señaladas en amarillas, se cumplen las restricciones de las variables de respuesta, perfil de liberación y factores f1 y f2. Estas ventanas de procesamiento son muy importantes porque determinan las condiciones de proceso que podrían ser utilizadas para obtener un medicamento antiinflamatorio que cumpla con las condiciones del perfil de liberación extendido descrito en la Monografía USP 41. Como se puede observar en la Figura 56 se calculó el área de cada imagen para determinar bajo qué condiciones de procesamiento se obtenía una ventana óptima de procesamiento mayor. La ventana óptima de procesamiento mayor se obtuvo con la configuración de husillo 1.5 y 70% de factor de llenado, adicionalmente, la configuración de husillo 1.5 permitió el procesamiento con un perfil de temperatura en el cilindro de la extrusora menor, lo que ayudó a proteger el Ketoprofeno de la degradación térmica.

Basados en los resultados anteriores, la ventana óptima de operación mayor se obtuvo con la configuración de husillo 1.5. Si comparamos las dos configuraciones utilizadas (Figura 39), se observa que la principal diferencia es la distribución diferente de los módulos de amasado, donde en la configuración 1.1 se encuentran intercalados con módulos de transporte, mientras que en la configuración 1.5 se encuentran de manera consecutiva al final de la zona 1 de la extrusora. Esta distribución de los módulos de amasado permitió emplear un perfil de temperatura menor en el cilindro de la extrusora. Si se comparan las variables medidas en el procesamiento (Tabla 10), se evidencia que bajo las mismas condiciones de procesamiento, cambiando solo la configuración de husillo de la 1.1 a la 1.5, el promedio de la presión y el torque fue siempre mayor para las muestras procesadas con la configuración de husillo 1.1. Si la presión y el torque son mayores, el consumo de energía en la extrusión será mayor. No obstante, al emplear un perfil de temperatura menor en el cilindro de la extrusora con la configuración de husillo 1.5, se protegió el KTO y los excipientes poliméricos de la degradación térmica, un punto muy importante en la manufactura de medicamentos con procesos que involucran un régimen térmico y disipación viscosa.

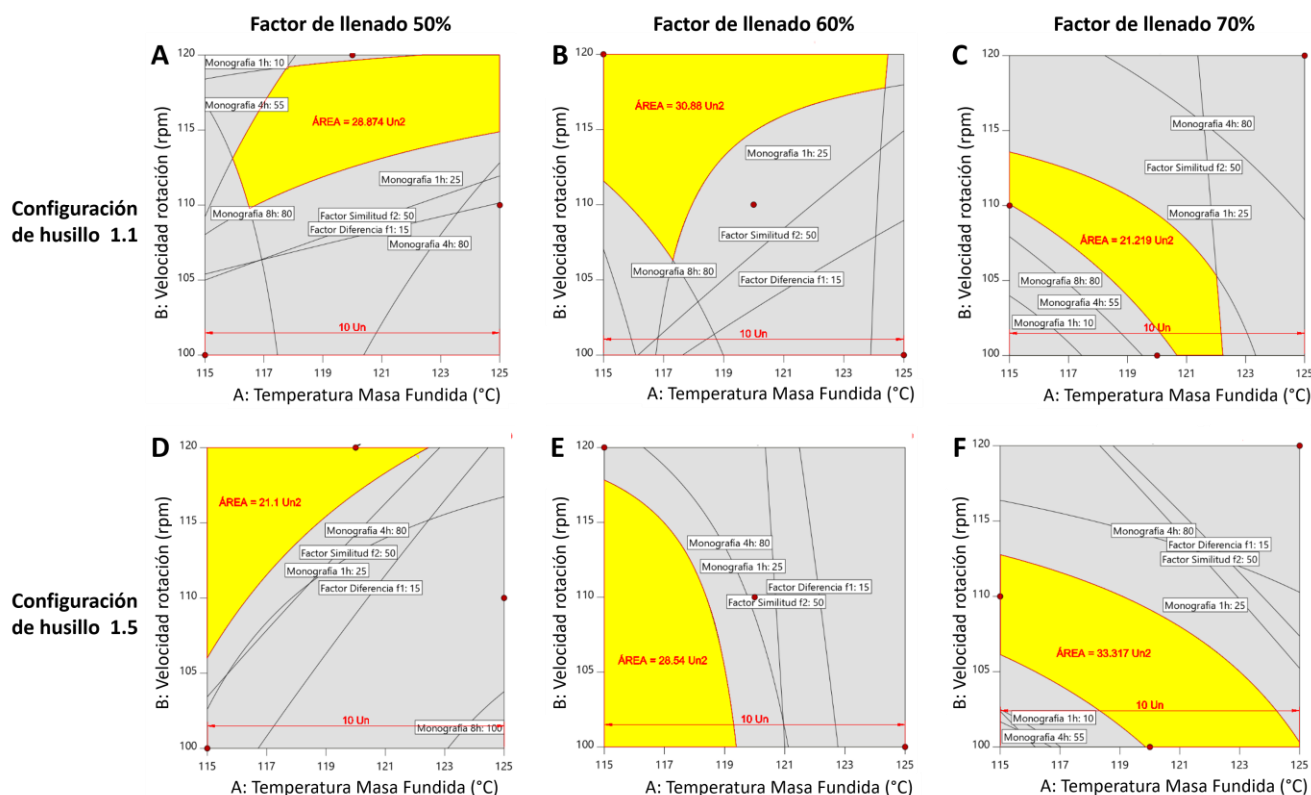


Figura 56: Ventanas óptima de procesamiento donde se cumplen las restricciones de las respuestas planteadas

En la literatura se encuentra información de procesamiento de formulaciones farmacéuticas por HME con un solo excipiente polimérico o formulaciones binarias. En la presente investigación se trabajó con muestras ternarias, un API y dos excipientes poliméricos. Asimismo, no se encuentra mucha información sobre la interacción de los excipientes poliméricos entre sí o con el API. Faltan análisis estadísticos que ayuden a identificar o analizar cuáles son las condiciones de proceso más importantes, o influyentes en el perfil de liberación del ingrediente activo y cuáles son las ventanas óptimas de procesamiento. Cabe resaltar que los resultados estadísticos presentados y su análisis son solo aplicables al sistema ternario estudiado 35% KTO, 33% Soluplus® y 32% Kollidon® SR.

Por medio de los resultados mostrados en esta sección del capítulo se contribuye al objetivo específico 1 planteado en la presente investigación.

3.3 Análisis de la interacción entre KTO y los excipientes poliméricos

La interacción de KTO y la matriz polimérica juega un papel muy importante en el perfil de disolución y por lo tanto en la biodisponibilidad del ingrediente activo [80] [81] [82], estos pueden verse afectados por las interacciones intra e intermoleculares, razón por la cual, el estudio de las interacciones de KTO con los excipientes poliméricos de Soluplus® y Kollidon® SR son de gran importancia. Se caracterizaron las muestras por Resonancia Magnética Nuclear en estado sólido (ss-NMR)

Los espectros de NMR normalmente no se pueden medir en sólidos de la misma manera en que se obtienen de los líquidos. En líquidos los espectros muestran patrones estrechos, muy nítidos, mientras que en sólidos los espectros son amplios y de baja resolución. La razón es la existencia de interacciones anisotrópicas que en el líquido se promedian por la rápida reorganización de las moléculas, mientras que en los sólidos, este no es el caso, ya que los núcleos son estáticos y el espectro de NMR convencional consta de un pico ancho que oculta la mayoría de la información estructural [83] [84]. Para los análisis en estado sólido, las interacciones que se deben considerar son las siguientes: interacción Zeeman con el campo magnético, desplazamiento químico, interacción dipolar e interacción cuadrupolar. El desplazamiento químico es causado por interacciones simultáneas de un núcleo con los electrones circundantes y de los electrones con el campo magnético aplicado. El campo induce un campo magnético local secundario que se opone a un campo magnético aplicado, "protegiendo" al núcleo de su efecto completo. El desplazamiento químico observado se puede definir mediante la siguiente ecuación:

Ecuación 24
$$\sigma_{obs} = \sigma_{iso} + \sigma_{aniso} (3 \cos^2 \alpha - 1)$$

Donde σ_{obs} es el desplazamiento químico observado, σ_{iso} es lo que se observaría en solución, σ_{aniso} es la magnitud del componente anisotrópico, y α describe la dependencia angular del desplazamiento químico con respecto al campo magnético aplicado [84]. Varias metodologías han sido desarrolladas para minimizar las interacciones anisotrópicas en ss-NMR y poder obtener espectros de alta resolución donde se pueda analizar picos individuales de la misma especie.

“Magic Angle Spinning” (MAS) o giro de ángulo mágico es una de las herramientas de secuencias de pulsos más poderosa y más empleada en ss-NMR, ya que promedia las interacciones anisotrópicas al introducir un movimiento artificial al colocar el eje del rotor de la muestra en un ángulo de 54.74° con respecto al campo magnético aplicado. El resultado es que el término $(3 \cos^2 \theta - 1)$ de la Ecuación 24 es igual a cero cuando θ es 54.74° , así el desplazamiento químico sería el que se observaría en solución. Si la muestra se hace girar a una velocidad menor que la magnitud de la interacción anisotrópica, se hace visible una variedad de bandas laterales de ruido conocidas como “sidebands”, que están separadas por la velocidad de giro (en Hz).

“Cross Polarization” (CP) o polarización cruzada de espines abundantes, como el ^1H o el ^{31}P , a espines diluidos es una técnica de doble resonancia que hace uso del hecho que los espines diluidos y abundantes están muy cerca y se acoplan mediante la interacción dipolar, donde se puede hacer una transferencia de magnetización del espín abundante al espín diluido [85]. La CP explota esta interacción y transferencia de magnetización para observar núcleos diluidos, al mismo tiempo que ayuda con dos problemas comunes de la ss-NMR. El primero se debe al hecho de que la ss-NMR de núcleos diluidos, como ^{13}C , ^{29}Si y ^{15}N (abundancia isotópica de 1.1%, 4.7% y 0.03% respectivamente), tiene una muy baja sensibilidad, y el segundo problema es el hecho que los espines diluidos tienen tiempos de relajación largos y por lo tanto deben dejarse largos tiempos de espera entre exploraciones consecutivas; por lo tanto, cuando se requieren varios miles de escaneos para reducir el ruido a un nivel deseable, los espectros tardan mucho tiempo en adquirirse [83] [86]. Por lo tanto, con la CP de ^1H hacia ^{13}C , se puede obtener un espectro de ^{13}C con buena resolución, así como obtener un espectro con una relación señal/ruido relativamente buena en un tiempo considerable. Estas cualidades mejorarían si el CP se combina con el MAS descrito anteriormente.

En la secuencia de pulsos CP hay un parámetro muy importante que es el tiempo de contacto. Este es el tiempo en el que se permite que se dé la polarización del espín más abundante al espín diluido, en este caso sería $^1\text{H} \rightarrow ^{13}\text{C}$. El valor del tiempo de contacto se debe optimizar, ya que la intensidad de los picos obtenidos con la secuencia de pulsos CP va a depender de él. A medida que el tiempo de

contacto aumenta, se va incrementando la intensidad de cada pico del espectro de ss-NMR hasta que llega a un valor de saturación donde la intensidad de cada pico comienza a decrecer. El tiempo de contacto con el que se alcanza la intensidad máxima es el valor óptimo con el que se deben analizar las muestras.

La optimización del tiempo de contacto, con el que se alcanza la intensidad máxima de cada pico del espectro de ss-NMR, se realizó para los materiales puros: Ketoprofeno, Soluplus® y Kollidon® SR y puede observarse en la Figura 57. En la Figura 57 A se advierte cómo varió el espectro de Soluplus® con el aumento del tiempo de contacto. Se seleccionó Soluplus® como modelo o referente. En la Figura 57 B se observa la cinética de CP de los tres materiales al variar el tiempo de contacto. Es evidente como los materiales tienen cinéticas de CP diferentes. La cinética va a depender de la estructura química de cada uno de los materiales. Con base en los resultados de la Figura 57 se decidió analizar las muestras con un tiempo de contacto de 1 ms, ya que aunque no es el óptimo de KTO y Kollidon® SR, es el más óptimo para Soluplus®, material que se afecta de una manera más significativa con el aumento del tiempo de contacto. Aunque para KTO y Kollidon® SR el tiempo de contacto podría ser mayor, en 1 ms ya se está cerca del óptimo y casi que se obtiene un plateau, por lo tanto tiempos de contacto mayores para KTO y Kollidon® SR no van a tener un efecto tan significativo como para Soluplus®.

Las muestras fueron caracterizadas bajo el análisis de la secuencia de pulsos ^{13}C CP TOSS / MAS (“Cross Polarization Total Suppression of Spinning Sidebands / Magic Angle Spinning”) para obtener un espectro de Carbono 13 bien definido, con la mejor resolución posible, eliminando los picos ruido o “sidebands” generados por la velocidad de rotación de la muestra dentro del equipo.

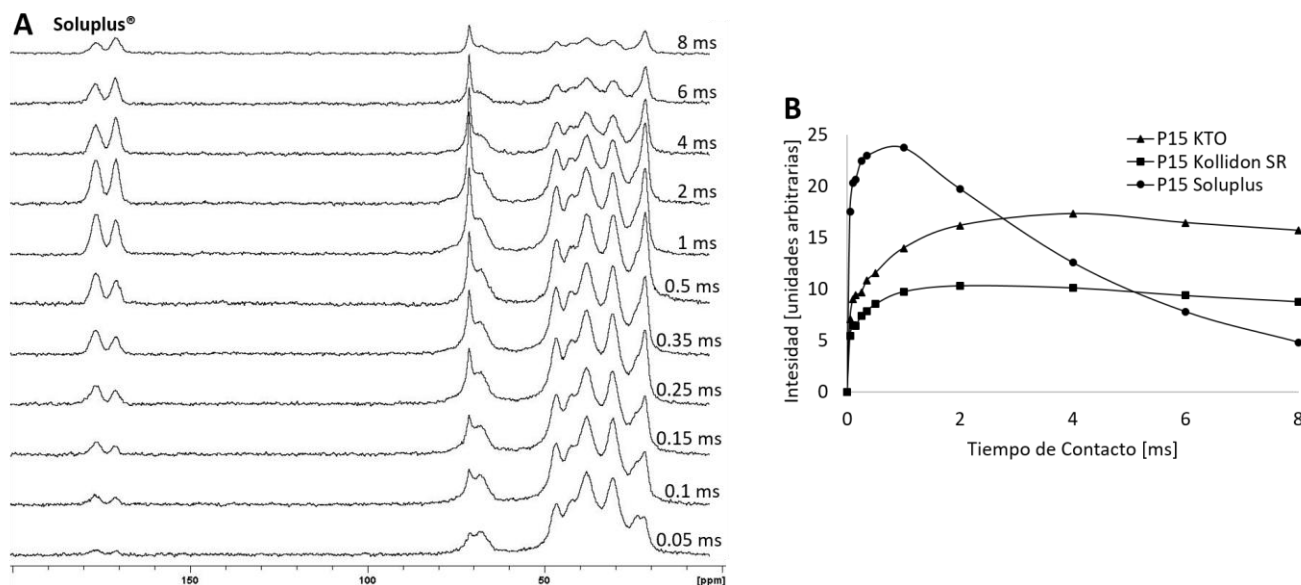


Figura 57: tiempos de contacto de los materiales puros. A Cambios de las intensidades de los picos de Soluplus® al variar el tiempo de contacto. B cinética de CP al variar el tiempo de contacto.

Después de la optimización de los parámetros y de la secuencia de pulsos se caracterizaron los materiales puros. En la Figura 58 se observan los espectros de ss-NMR obtenidos con ^{13}C CP TOSS / MAS de KTO, Soluplus® y Kollidon® SR. Los espectros son similares a los reportados en la literatura para KTO y Soluplus® [60] [80] [87] [88], pero para Kollidon® SR no se encontraron registros de ss-NMR por lo cual se realizó una comparación de los espectros de polivinil acetato y polivinilpirrolidona

obtenidos de la literatura [89] [90]. Adicionalmente, la figura muestra las unidades estructurales que corresponden a cada pico, señaladas con el mismo número en el pico y en la estructura química de cada material puro. No es fácil separar cada pico para un solo carbono de la estructura química del material, ya que se superponen, por lo tanto algunos picos del espectro de ss-NMR corresponden a varios carbonos de la estructura química de los materiales puros.

Información detallada de las caracterizaciones de KTO, Soluplus® y Kollidon® SR por medio de ss-NMR no se encuentra en la literatura. Por lo tanto, la Figura 58 fue complementada con información detallada de cada pico del espectro, y a que corresponde en cada uno de los materiales analizados. En la Tabla 19, Tabla 20 y Tabla 21 se muestra la asignación de ^{13}C a los picos de los espectros de KTO, Soluplus® y Kollidon® SR respectivamente.

Después de analizar los materiales puros, se analizó la interacción de los excipientes poliméricos entre sí, sin el KTO. Se caracterizaron la mezcla física de 50% Soluplus® y 50% Kollidon® SR (50Solu-50SR-PM) y la misma formulación procesada por un mezclador interno o discontinuo a 120°C y 100 rpm (50Solu-50SR-T120-100rpm-RT) para determinar si era posible observar una diferencia en el espectro debido al procesamiento. En la Figura 59 se observa la comparación de los espectros ss-NMR de los excipientes poliméricos, su mezcla física (PM) y muestra procesada por mezclado interno o discontinuo. En la figura se pudo ver como todos los picos presentes en los espectros de los excipientes poliméricos puros se encuentran en la mezcla física y en la muestra procesada. Sin embargo, al analizar los espectros de la PM y procesada en detalle se observa una pequeña diferencia. En el espectro de la muestra procesada por el mezclado interno o discontinuo se pueden evidenciar dos picos alrededor de los 33 ppm mientras que en la mezcla física solo se observa un único pico. Al comparar estos espectros con los espectros de los excipientes puros, se nota que cada uno corresponde a un excipiente diferente, sugiriendo una interacción entre el Soluplus® y el Kollidon® SR debido al procesamiento. Los picos relacionados con la interacción corresponden a carbonos del polivinil caprolactama de Soluplus® y polivinil pirrolidona de Kollidon® SR (Tabla 20 y Tabla 21).

Después de analizar los materiales puros y la interacción entre los excipientes poliméricos, se analizaron algunas muestras procesadas por HME. La Figura 60 muestra la comparación del espectro de ss-NMR de 3 formulaciones extruidas con la configuración de husillo 1.1. Se pudo observar como las tres muestras tienen un espectro muy similar, independientemente de las diferentes condiciones de proceso con las que fueron procesadas. Dada la similitud de los espectros de las muestras procesadas por HME con la configuración de husillo 1.1, se analizó en detalle una de ellas y se comparó el espectro con los de KTO y los excipientes poliméricos puros. Esta comparación se puede ver en la Figura 61. El grupo carboxilo presente en 184.35 ppm en el espectro de KTO puro en estado cristalino indica que los grupos de ácido carboxílico están en forma casi desprotonada alrededor de enlaces de hidrógeno intermolecular fuertes [91]. Estos fuertes enlaces de hidrógeno intermoleculares con los grupos carboxilo estabilizan la estructura cristalina de KTO. Sin embargo, el grupo carboxilo de KTO en la muestra procesada por HME se encuentra atenuado, y en lo que se podría observar como posible pico se encuentra desplazado. Esta atenuación y desplazamiento del grupo carboxilo de KTO indica que la estructura cristalina original del KTO se ha modificado debido a las interacciones con los excipientes poliméricos. Adicionalmente, los enlaces de hidrógeno fuertes característicos de KTO en estado cristalino no se detectan en el espectro de ss-NMR (Figura 61), ya que los cambios en estos enlaces de hidrógeno son responsables de la atenuación de los picos relacionados con los anillos bencénicos de KTO (picos de 140 a 120 ppm), tal y como se observa en la Figura 61.

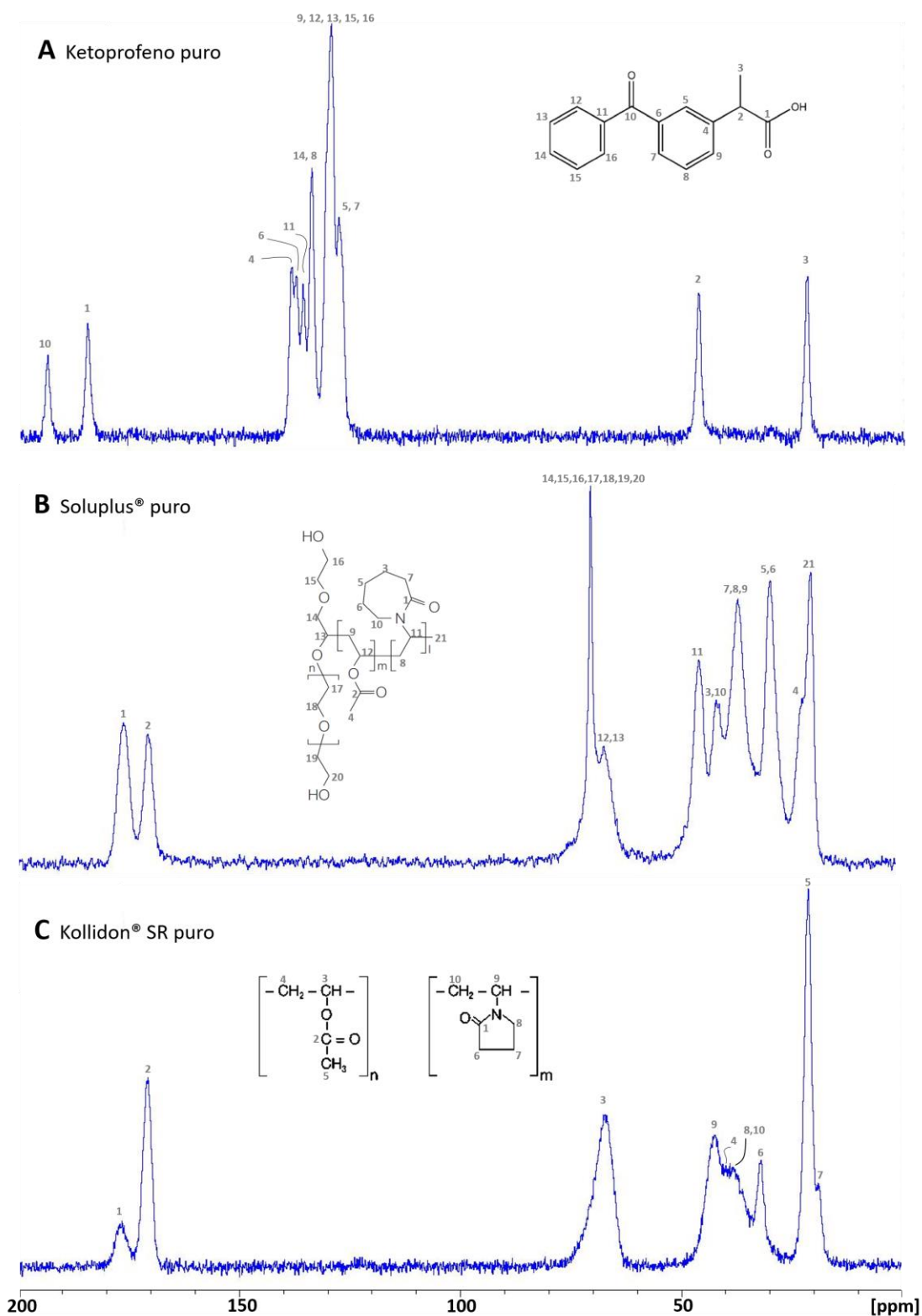


Figura 58: Espectro ^{13}C CP TOSS / MAS de ss-NMR de los materiales puros A: KTO. B: Soluplus® y C: Kollidon® SR. Los números incluidos corresponden al átomo de Carbono de la unidad estructural en la estructura química de cada material.

Tabla 19: Asignación de ^{13}C a los picos del espectro de ss-NMR en Ketoprofeno. Ver Figura 58 A.

Desplazamiento químico [ppm]	Asignación de picos en KTO
193.36	Grupo carbonilo
184.35	Grupo carboxilo
138.33	CH en el anillo bencénico. C próximo al grupo carboxilo
137.32	CH en el anillo bencénico. C próximo al grupo carbonilo
135.81	CH en el anillo bencénico. C próximo al grupo carbonilo
133.87	CH en el anillo bencénico. Corresponde a 2 C
129.37	CH en el anillo bencénico. Corresponde a 5 C
127.67	CH en el anillo bencénico. Corresponde a 2 C
46.57	Carbono cuaternario
22.06	Grupo metilo

Tabla 20: Asignación de ^{13}C a los picos del espectro de ss-NMR en Soluplus®. Ver Figura 58 B.

Desplazamiento químico [ppm]	Asignación de picos en Soluplus®
176.51	C=O presente en la estructura de polivinil caprolactama
171.02	Grupo carbonilo
71.18	CH ₂ cercanos a un enlace con un O presentes en la estructura de PVA. Corresponde a 5 C.
68.10	CH cercanos a un enlace con un O presente en la estructura del PEG. Corresponde a 2 C
46.83	CH con un enlace a un N presente en la estructura de polivinil caprolactama
43.05	CH ₂ de la estructura de polivinil caprolactama. Corresponde a 2 C
38.08	CH ₂ de la estructura de polivinil caprolactama. Corresponde a 3 C
30.70	CH ₂ de la estructura de polivinil caprolactama. Corresponde a 2 C
23.67	CH ₃ terminal de la estructura de PVA
21.61	CH ₃ terminal de la estructura de polivinil caprolactama

Tabla 21: Asignación de ^{13}C a los picos del espectro de ss-NMR en Kollidon® SR. Ver Figura 58 C.

Desplazamiento químico [ppm]	Asignación de picos en Kollidon® SR
176.45	C=O de la estructura del PVP
170.56	Grupo carbonilo de la estructura de PVA
67.25	C _α de la estructura de PVA
42.41	CH con un enlace a un N presente en la estructura de PVP
39.89	C _β de la estructura de PVA
38.93	CH ₂ del anillo de PVP. Corresponde a 2 C
32.03	CH ₂ del anillo de PVP
21.26	CH ₃ Terminal del PVA
18.99	CH ₂ terminal del PVP

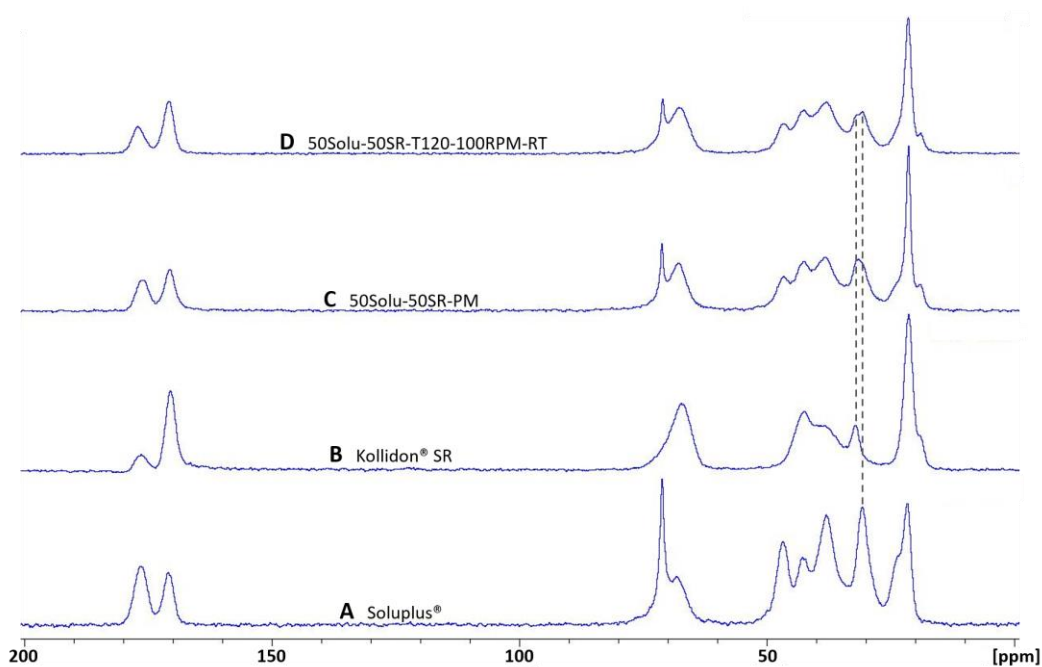


Figura 59: Espectro ^{13}C CP TOSS / MAS de ss-NMR de los excipientes poliméricos. PM: mezcla física. RT: mezclador interno o discontinuo

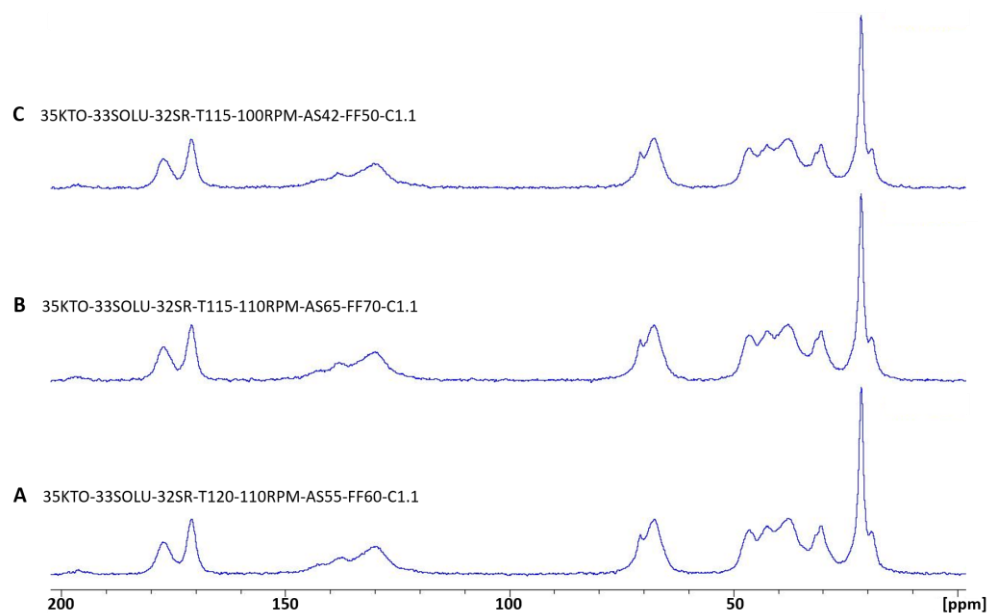


Figura 60: Espectro ^{13}C CP TOSS / MAS de ss-NMR de muestras procesadas por HME con la configuración de husillo 1.1.

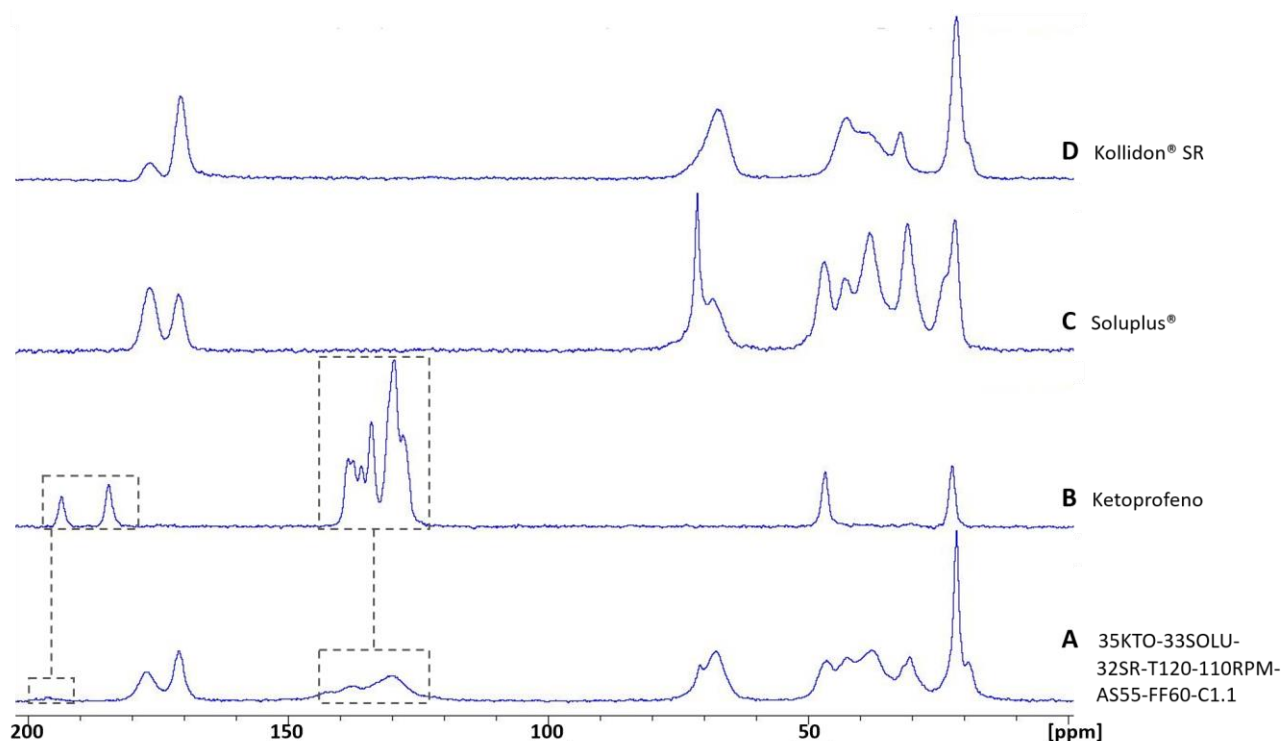


Figura 61: Espectro ^{13}C CP TOSS / MAS de ss-NMR de una muestras procesadas por HME con la configuración de husillo 1.1, KTO, Soluplus® y Kollidon® SR.

Se podría concluir por la ausencia de los picos característicos de ^{13}C ss-NMR del KTO en estado cristalino, en la muestra procesada por HME, que por medio del proceso de extrusión por fusión en caliente se logra una dispersión a nivel molecular completa del KTO en los excipientes poliméricos de Soluplus® y Kollidon® SR, manteniéndose el KTO en estado amorfo. Los resultados de ss-NMR sugieren que el KTO interactuaría por medio de su grupo carboxilo con los excipientes poliméricos, creando puentes de hidrógeno. Adicionalmente, la secuencia de pulsos ^{13}C CP TOSS / MAS puede ser empleada para detectar cambios en la movilidad molecular de las muestras. Como se mencionó anteriormente, se observaron picos atenuados de los grupos carboxilo y anillo bencénico del KTO en las muestras procesadas por HME, lo que es un indicio de una mayor movilidad de las moléculas de KTO en estas muestras, esto gracias a que el KTO se encuentra en estado amorfo.

Aunque los datos de microscopía, DSC y XRD mencionados en el numeral 3.1 “Caracterización de Ketoprofeno y excipientes poliméricos empleados” mostraron que el KTO se disuelve en los excipientes poliméricos de Soluplus® y Kollidon® SR, los resultados de ss-NMR, en términos de enlaces de hidrógeno intermoleculares y movilidad del KTO, proporcionaron la evidencia que el KTO forma una dispersión sólida amorfa, a nivel molecular con Soluplus® y Kollidon® SR durante el proceso de HME o extrusión por fusión en caliente. Es probable que se formen puentes de hidrógeno entre los grupos carboxilo del KTO y los excipientes poliméricos cuando los tres materiales son procesados por HME. Los enlaces de hidrógeno intermoleculares del KTO en la muestra procesada son más débiles que los del KTO puro, ya que en la muestra procesada se encuentra en estado amorfo mientras que en la muestra pura de KTO es 100% cristalino. Las interacciones de KTO con los excipientes poliméricos son lo suficientemente fuertes como para estabilizar la molécula y evitar la recrystalización del KTO a medida que la mezcla se enfría después del procesamiento. Por otro lado, los puentes de hidrógeno entre los grupos carboxilo del KTO y los excipientes poliméricos y la alta movilidad molecular de KTO

en la mezcla procesada por HME pueden aumentar significativamente la velocidad de disolución de KTO en medios acuosos, ya que la energía requerida para alterar la estructura cristalina del KTO durante la disolución no es necesaria por estar el KTO en estado amorfo. Por lo tanto se aumenta la solubilidad del KTO y por ende, su biodisponibilidad.

Los resultados de ss-NMR han demostrado la ventaja de esta técnica para los análisis de dispersiones difíciles de ingredientes activos y excipientes poliméricos en comparación con otras técnicas analíticas tradicionales como XRD, SEM y caracterizaciones térmicas. El valor de ss-NMR radica en su capacidad para detectar, diferenciar y cuantificar componentes cristalinos y amorfos en una mezcla difícil. Sin embargo, se deben realizar más ensayos, determinando la mejor configuración del espectrómetro, optimización de parámetros y de la secuencia de pulsos para obtener la mayor información posible de los ensayos. Aunque esto es lo recomendable, esto también implica muchas horas de corrida en el equipo, por lo cual no se realizó en la presente investigación. Adicionalmente, sería de gran apoyo analizar las muestras binarias para obtener más información sobre la interacción del KTO con los excipientes poliméricos. Las muestra binarias de KTO y Soluplus®, y KTO y Kollidon® SR no fueron analizadas, ya que presentaron una Tg por debajo de la temperatura ambiente y no fue posible molerlas para obtener el tamaño de partícula deseado para el análisis por ss-NMR. Cuando se colocaban en el equipo no fue posible llevarlas a la velocidad de rotación requerida, mostrando inestabilidad.

Por medio de los resultados obtenidos por ss-NMR se puede concluir que existen interacciones entre KTO y los excipientes poliméricos donde se generarían puentes de hidrógeno entre los grupos carboxilo de KTO con Soluplus® y Kollidon® SR y donde se evidencia una interacción de los grupos metilo de KTO con Soluplus® y Kollidon® SR. Asimismo, aunque no se puede concluir como es la interacción entre Soluplus® y Kollidon® SR, los dos son copolímeros que tienen un polímero en común, el PVA, por lo tanto se podría inferir que habría una afinidad entre los dos excipientes poliméricos por dicho polímero en común.

Un puente de hidrógeno es una fuerza electrostática entre un átomo de hidrógeno y un átomo electronegativo, como el oxígeno, el nitrógeno, el cloro, entre otros. Las fuerzas de Van der Waals son fuerzas de atracción intermoleculares entre dos moléculas con diferente carga. Para el caso de estudio (Figura 62) el KTO podría interactuar con los excipientes poliméricos por medio de puentes de hidrógeno y fuerzas de Van der Waals. Las fuerzas de Van der Waals podrían originarse por medio del grupo metilo de KTO, este grupo tendría una carga parcial positiva, ya que los electrones serían atraídos por el oxígeno del grupo carboxilo, elemento más electronegativo, (interacciones en azul de la Figura 62), por lo tanto el grupo metilo, cargado parcialmente positivo, interactuaría por medio de fuerzas de Van der Waals con moléculas cargadas parcialmente negativas de los excipientes poliméricos. El KTO también podría interactuar con los excipientes poliméricos por medio del grupo carboxilo creando puentes de hidrógeno entre el OH de KTO con un O de los excipientes, o entre el O del KTO y un OH de los excipientes. La Figura 62 muestra posibles interacciones entre los tres materiales, sin embargo, diferentes posibilidades se podrían dar, entre el OH de KTO y todos los O de los excipientes (círculos verdes de la Figura 62), y entre el O de KTO y los OH de los excipientes (cuadrados verdes de la Figura 62).

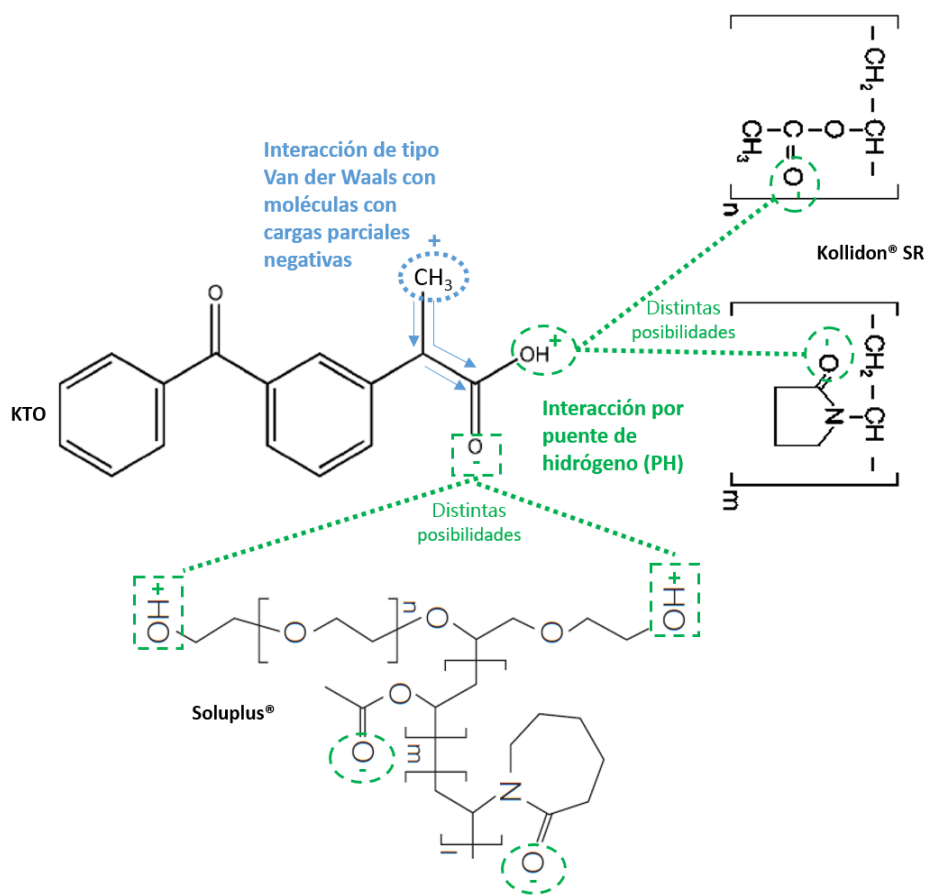


Figura 62: Posibles interacciones entre KTO y los excipientes poliméricos Soluplus® y Kollidon® SR

Por medio de los resultados descritos anteriormente y los resultados mostrados en el numeral 3.1 “Caracterización de Ketoprofeno y excipientes poliméricos empleados” se contribuye al objetivo específico 2 planteado en la presente investigación.

4 CAPÍTULO 4: CONCLUSIONES

Diferentes métodos de caracterización fueron empleados para estudiar la disolución del ingrediente activo antiinflamatorio de baja solubilidad, Ketoprofeno (KTO), en los excipientes poliméricos de Soluplus® y Kollidon® SR. Se prepararon muestras con 35% de KTO, 33% Soluplus® y 32% Kollidon® SR por medio de extrusión farmacéutica o extrusión por fusión en caliente (HME por sus siglas en inglés Hot Melt Extrusion) bajo diferentes condiciones de procesamiento, siguiendo un diseño de experimentos en el cual se varió la temperatura de la masa fundida, la velocidad de rotación de los husillos, el factor de llenado y la configuración de los husillos.

Por medio de las estimaciones del parámetro de solubilidad y la técnica de Film Casting o película delgada se pudo concluir que los tres materiales son compatibles y considerados miscibles, ya que la diferencia del parámetro de solubilidad entre ellos es inferior a $7 \text{ MPa}^{1/2}$ y la película delgada mostró un KTO disuelto en los excipientes poliméricos, sin presencia de cristales y estables por un mes. El DSC de la película delgada mostró una sola temperatura de transición vítrea, lo que sugirió que con la formulación farmacéutica antes detallada se pudo obtener una solución sólida amorfa.

Las muestras procesadas por HME fueron caracterizadas por diferentes técnicas. El TGA isotérmico mostró que los materiales eran estables a temperaturas mayores a las empleadas en el procesamiento por mezclador interno o por extrusión. Esto se realizó con el objetivo de evitar la degradación térmica tanto del ingrediente activo como de los excipientes poliméricos. Las caracterizaciones por DSC y XRD mostraron que en las muestras procesadas se obtuvo una solución sólida amorfa, lo que significa que el KTO se encuentra molecularmente disperso en la matriz polimérica de Soluplus® y Kollidon® SR y se encuentra en estado amorfo. Por medio de microscopía de placa caliente y electrónica SEM se confirmó la solución sólida amorfa, al no encontrarse cristales de KTO. El porcentaje de KTO después del procesamiento por HME fue confirmado por HPLC, lo que muestra, asimismo, la estabilidad del proceso de extrusión con respecto al control de fórmula y que no hubo degradación del ingrediente activo durante el procesamiento.

Se caracterizaron los perfiles de disolución de las 18 muestras procesadas por HME bajo las diferentes condiciones de proceso. Se obtuvieron perfiles de liberación extendida a 12 horas en los que 9 de las muestras cumplieron con los criterios de liberación extendida requeridos por la Monografía USP 41 específica para cápsulas de Ketoprofeno con liberación extendida. Adicionalmente se realizaron los análisis de f1 (factor de diferencia) y f2 (factor de similitud) recomendados por la FDA para determinar bioequivalencia entre el medicamento de referencia y el medicamento desarrollado por HME. Para este caso, los perfiles de las muestras procesadas se compararon con los porcentajes máximos y mínimos de liberación descritos en la Monografía USP 41. 15 muestras cumplieron con los valores de f1 y f2. Las diferencias en los perfiles de liberación y análisis de f1 y f2 mostraron la importancia de las condiciones de proceso y de la configuración de los husillos en HME para lograr el perfil de liberación objetivo.

Se realizaron análisis preliminares de estabilidad por Calorimetría comparando los resultados de DSC inmediatamente después de procesar las muestras y 6 meses más tarde. Aunque durante el tiempo de almacenamiento se mantuvo la solución sólida amorfa, algunos cambios se observaron en los termogramas, estos cambios están relacionados con la humedad presente en la nevera donde se almacenaron las muestras, sin embargo, la solución sólida amorfa se mantuvo por un período de 6

meses, mostrando un KTO estable en estado amorfo, molecularmente disperso en Soluplus® y Kollidon® SR.

La influencia de las condiciones de procesamiento sobre el perfil de liberación de KTO fue analizada experimental y estadísticamente. En general, se puede concluir que al aumentar las condiciones de proceso se aumenta la liberación de KTO. Al aumentar la temperatura de proceso, se disminuye la viscosidad de la muestra, aumentando la fluidez y por lo tanto la velocidad de disolución del KTO en los excipientes poliméricos. Adicionalmente, al disminuir la viscosidad se aumenta la velocidad de cizalladura, al aumentar la velocidad de cizalladura se aumenta la disipación viscosa que genera a su vez un aumento de temperatura, lo que termina en un aumento mayor de la velocidad de disolución. Al aumentar la velocidad de rotación de los husillos, se aumenta la capacidad de mezcla de la extrusora, por tratarse de procesamiento en una extrusora doble husillo, se cuenta con flujo elongacional lo que hace que se obtenga más fácilmente una dispersión. Al aumentar la velocidad de rotación de los husillos, se aumenta el gradiente de concentración, y a su vez disminuyendo el radio de la partícula sólida de KTO, lo que genera un aumento del área superficial, tanto el aumento del gradiente de concentración como el aumento del área superficial aumentan la velocidad de disolución del KTO en los excipientes poliméricos. Asimismo, al aumentar la velocidad de rotación de los husillos, se aumenta la velocidad de cizalladura, como se mencionó anteriormente, generando un mayor aumento de la velocidad de disolución. Al aumentar el factor de llenado se disminuye el volumen libre de la extrusora, aumentando el esfuerzo requerido para mezclar la muestra, al aumentar el esfuerzo, aumenta la velocidad de cizalladura, generando mayor disipación viscosa, lo que aumenta la temperatura, y disminuye la viscosidad, generando un aumento en la velocidad de disolución del KTO en los excipientes poliméricos.

Se obtuvo una ventana óptima de procesamiento para cada configuración de husillo donde se cumplen los requerimientos de liberación de KTO descritas en la Monografía USP 41, así como con los valores de f1 y f2.

Se analizó la interacción de KTO con la matriz polimérica de Soluplus® y Kollidon® SR por medio de Resonancia Magnética Nuclear en estado sólido (ss-NMR). Se encontró que pueden existir interacciones entre el KTO y los excipientes poliméricos por medio de los grupos metilo y carboxilo de KTO. El grupo metilo, cargado parcialmente positivo podría interactuar con moléculas parcialmente negativas de los excipientes por medio de fuerzas de Van der Waals; y por medio del grupo carboxilo creando puentes de hidrógeno entre el OH de KTO con un O de los excipientes, o entre el O del KTO y un OH de los excipientes poliméricos.

HME mostró ser una tecnología apropiada para ser utilizada con excipientes poliméricos hidrofílicos, hidrofóbicos y anfílicos, para la fabricación de medicamentos de liberación extendida. Los resultados obtenidos mostraron que la metodología planteada fue adecuada para estudiar cómo se afecta la disolución de KTO en los excipientes poliméricos de Soluplus® y Kollidon® SR al variar la configuración de los husillos de extrusión y los parámetros de procesamiento, de tal manera que se lograra una mayor eficacia in vitro del medicamento y una mejor solubilidad del API en los excipientes poliméricos.

5 CAPÍTULO 5: RECOMENDACIONES Y TRABAJOS FUTUROS

Los resultados obtenidos por Resonancia Magnética Nuclear en estado sólido (ss-NMR) fueron prometedores, sin embargo, requieren la optimización de los parámetros de adquisición de datos y la secuencia de pulsos necesaria para obtener mayor información de los espectros, así como el análisis de las muestras binarias KTO-Soluplus®, KTO-Kollidon® SR para profundizar en la interacción del ingrediente activo con los excipientes poliméricos. Las muestras mencionadas no fueron analizadas, ya que presentaron una Tg por debajo de la temperatura ambiente y no fue posible molerlas para obtener el tamaño de partícula deseado para el análisis por ss-NMR. Cuando se colocaron en el equipo no fue posible llevarlas a la velocidad de rotación requerida, mostrando inestabilidad. Se recomienda además, realizar los análisis con la información y configuración necesaria para normalizar los datos y poder realizar comparaciones cuantitativas entre las muestras.

Para complementar los análisis de las interacciones de KTO con los excipientes poliméricos y las interacciones de los excipientes poliméricos entre sí, se podría también emplear la técnica de Espectroscopía Raman. Esta técnica se utilizó de carácter exploratorio para ahondar en las interacciones de KTO con los excipientes poliméricos, sin embargo, solo presentó resultados promisorios en la identificación de los grupos metilo presentes en el KTO y en las formulaciones ternarias procesadas por HME, como posible grupo de interacción de KTO con los excipientes poliméricos Soluplus® y Kollidon® SR.

Se recomienda también el análisis de las muestras procesadas con la configuración de husillo 1.5, para verificaciones adicionales a los resultados obtenidos.

Adicionalmente se requeriría realizar un análisis en cámara de estabilidad, someter la formulación a condiciones de estabilidad acelerada, para una validación adicional de la no afectación del perfil de liberación de KTO. Esta técnica es utilizada en la industria farmacéutica.

Como siguiente etapa en la línea de investigación y desarrollo de medicamentos con ingredientes activos de baja solubilidad, se sugieren los análisis de bioequivalencia in vivo, análisis de farmacocinética y farmacodinámica que son realizados por grupos de investigación de otras disciplinas.

Referencias

- [1] M. Yang, P. Wang, H. Suwardie and C. Gogos, "Determination of acetaminophen's solubility in poly(ethylene oxide) by rheological, thermal and microscopic methods," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 403, pp. 83-89, 2011.
- [2] H. Suwardie, P. Wang, D. Todd, V. Panchal, M. Yang and C. Gogos, "heological study of the mixture of acetaminophen and polyethylene oxide for hot-melt extrusion application," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 78, pp. 506-512, 2011.
- [3] J. Djuris, I. Nikolakakis, S. Ibrić, Z. Djurić and K. Kachrimanis, "Preparation of carbamazepine-Soluplus® solid dispersions by hot-melt extrusion, and prediction of drug-polymer miscibility by thermodynamic model fitting," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 84, pp. 228-237, 2013.
- [4] S. Prodduturi, K. Urman, J. Otaigbe and M. Repka, "Stabilization of hot-melt extrusion formulations containing solid solutions using polymer blends," *AAPS PharmSciTech*, vol. 8, no. 2, pp. E152-E161, 2007.
- [5] D. Singh, N. Bedi and A. K. Tiwary, "Enhancing solubility of poorly aqueous soluble drugs: critical appraisal of techniques," *Journal of Pharmaceutical Investigation*, pp. 1-18, 2018.
- [6] M. A. Repka, S. Majumdar, S. K. Battu, R. Srirangam and S. B. Upadhye, "Applications of hot-melt extrusion for drug delivery," *Expert Opinion Drug Delivery*, vol. 5, no. 12, pp. 1357-1376, 2008.
- [7] N. R. Dumpa, S. Sarabu, S. Bandari, F. Zhang and M. A. Repka, "Chronotherapeutic Drug Delivery of Ketoprofen and Ibuprofen for Improved Treatment of Early Morning Stiffness in Arthritis Using Hot-Melt Extrusion Technology," *AAPS PharmSciTech*, pp. 1-10, 2018.
- [8] X. Niu, L. Wan, Z. Hou, T. Wang, C. Sun, J. Sun, P. Zhao, T. Jiang and S. Wang, "Mesoporous carbon as a novel drug carrier of fenofibrate for enhancement of the dissolution and oral bioavailability," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 452, pp. 382-389, 2013.
- [9] Z. Guo, M. Lu, Y. Li, H. Pang, L. Lin, X. Iui and C. Wu, "The utilization of drug-polymer interactions for improving the chemical stability of hot-melt extruded solid dispersions," *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 66, pp. 285-296, 2018.
- [10] O. A. Abu-Diak, D. S. Jones and G. P. Andrews, "An Investigation into the Dissolution Properties of Celecoxib Melt Extrudates: Understanding the Role of Polymer Type and Concentration in Stabilizing Supersaturated Drug Concentrations," *Molecular Pharmaceutics*, vol. 8, pp. 1362-1371, 2011.
- [11] A. Haser, T. Cao, J. Lubach, T. Listro, L. Acquarulo and F. Zhang, "Melt extrusion vs. spray drying: The effect of processing methods on crystalline content of naproxen-povidone formulations," *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2017.
- [12] C. Leuner and L. Dressman, "Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 50, pp. 47-60, 200.
- [13] R. Censi, M. R. Gigliobianco, C. Casadidio and P. Di Martino, "Hot Melt Extrusion: Highlighting Physicochemical Factors to Be Investigated While Designing and Optimizing a Hot Melt Extrusion Process," *Pharmaceutics*, vol. 10, no. 89, pp. 1-27, 2018.
- [14] K. Kolter, M. Karl and A. Gryczke, Hot-melt extrusion with BASF Pharma polymers - Extrusion compendium 2nd revised and enlarge edition., Ludwigshafen, Germany.: BASF The Chemical Company, 2012.
- [15] M. A. Repka, S. Bandari, V. R. Kallakunta, A. Q. Vo, H. McFall, M. B. Pimparade and A. M. Bhagurkar, "Melt extrusion with poorly soluble drugs - An integrated review," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 535, pp. 68-85, 2018.
- [16] S. Shah, S. Maddineni, J. Lu and M. Repka, "Melt extrusion with poorly soluble drugs," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 453, pp. 233-252, 2013.
- [17] K. Dhirendra, S. Lewis, N. Udupa and K. Atin, "Solid dispersions: A review," *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 22, pp. 234-246, 2009.
- [18] A. Chatterji, D. Miller, H. Sandhu and N. Shah, "Process for controlled crystallization of an active pharmaceutical ingredient from supercooled liquid state by hot melt extrusion," *USPTO WO/2012/110469*, 2012.
- [19] M. Thommer, D. Ely, M. Carvajal and R. Pinal, "Improvement of the dissolution rate of poorly soluble drugs by solid crystal suspensions," *Molecular Pharmaceutics*, vol. 8, pp. 727-735, 2011.
- [20] M. Yang, P. Wang, C. Huang, M. Ku, H. Liu and C. Gogos, "Solid dispersion of acetaminophen and poly(ethylene oxide) prepared by hot-melt mixing," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 395, pp. 53-61, 2010.
- [21] C. Gogos and L. Huiji, "Laminar Dispersive and Distributive Mixing with Dissolution and Applications to Hot-melt Extrusion," in *Hot-Melt Extrusion: Pharmaceutical Applications*, United Kingdom, John Wiley & Sons, 2012, pp. 261-284.
- [22] C. Gogos, Z. Tadmor and M. Kim, Principles of Polymer Processing. 2nd edition, New Jersey: Wiley-Interscience, 2006.
- [23] H. Liu, P. Wang, X. Zhang, F. Shen and C. Gogos, "Effects of Extrusion Process Parameters on the Dissolution Behavior of Indomethacin in Eudragit® E PO Solid Dispersions," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 383, pp. 161-169, 2010.
- [24] C. Greenhalgh, A. Williams and P. Y. P. Timmins, "Solubility parameters as predictors of miscibility in solid dispersions," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 88, pp. 1182-1190, 1999.

- [25] A. Sarode, H. Sandhu, N. Shah, W. Malick and H. Zia, "Hot melt extrusion (HME) for amorphous solid dispersions: Predictive tools for processing and impact of drug-polymer interactions on supersaturation," *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 48, pp. 371-384, 2013.
- [26] A. Kalivoda, M. Fischbach and P. Kleinebudde, "Application of mixtures of polymeric carriers for dissolution enhancement of fenofibrate using hot-melt extrusion," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 429, pp. 58-68, 2012.
- [27] A. Almeida, B. Claeys, J. Remon and C. Vervaet, *Hot-melt extrusion developments in the pharmaceutical industry*, John Wiley & Sons Ltd, 2012.
- [28] BASF The chemical Company, Kollidon SR, polyvinyl acetate and povidone based matrix sustained release excipient - Technical Information, Pharma ingredients & Services, 2011.
- [29] M. Yang, "Overview of EUDRAGIT Polymers," Evonik Industries, 2013.
- [30] A. Maschke, U. Klumpp, N. Güntherberg and K. Kolter, Effect of Preparation Method on Release Behavior of Kollidon SR Tablets Hot Melt Extrusion versus Direct Compression, Ludwigshafen, Germany: BASF the Chemical Company.
- [31] C. Martin, "Chapter 2: Twin Screw Extrusion for Pharmaceutical Processes," in *Melt Extrusion, AAPS Advance in the Pharmaceutical Science Serie 9*, 2013, pp. 47-79.
- [32] W. Thiele, "Chapter 4: Twin-Screw Extrusion and Screw Design," in *Pharmaceutical Extrusion Technology*, Drug and Pharmaceutical Science Vol 133, 2003, pp. 69-98.
- [33] A. Foster, J. Hempenstall, I. Tucker and T. Rades, "Selection of excipients for melt extrusion with two poorlywater-soluble drugs by solubility parameter calculation and thermal analysis," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 226, pp. 147-161, 2001.
- [34] A. Chan, K. Coppens, M. Hall, V. He, P. Jog, P. Larsen, B. Koblinski, M. Read, D. Rothe, S. Somasi and U. Shrestha, "Solubility parameters as a tool to predict API morphology in Hot Melt Extruded (HME) formulations containing Ethylcellulose, Hypromellose, and Polyethylene Oxide," *AAPS*, pp. 1-5, 2006.
- [35] M. GAntiva and F. Martinez, "EXTENDED HILDEBRAND SOLUBILITY APPROACH IN THE ESTIMATION OF KETOPROFEN SOLUBILITY IN ETHANOL + WATER COSOLVENT MIXTURES," *Quimica Nova*, vol. 33, no. 2, pp. 370-376, 2010.
- [36] J. Tao, Y. Sun, G. Zhang and L. Yu, "Solubility of Small-Molecule Crystals in Polymers: d-Mannitol in PVP, Indomethacin in PVP/VA, and Nifedipine in PVP/VA," *Pharmaceutical Research*, vol. 26, no. 4, pp. 855-864, 2009.
- [37] R. Haddadin, F. Qian, S. Desikan, M. Hussain and R. Smith, "of drug solubility in polymers via differential scanning calorimetry and utilization of the Fox equation," *Pharmaceutical Development Technology*, vol. 14, pp. 19-27, 2009.
- [38] M. Li, C. Gogos and N. Ioannidis, "Improving the API dissolution rate during pharmaceutical hot-melt extrusion I: Effect of the API particle size, and the co-rotating, twin-screw extruder screw configuration on the API dissolution rate," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 478, pp. 103-112, 2015.
- [39] E. Gue, J. Willart, S. Muschert, F. Danede, E. Delcourt, M. Descamps and J. Siepmann, "Accelerated ketoprofen release from polymeric matrices: Importance of the homogeneity/heterogeneity of excipient distribution," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 457, pp. 298-307, 2013.
- [40] G. Loreti, A. Maroni, M. Dorly Del Curto, A. Melocchi, A. Gazzaniga and L. Zema, "Evaluation of hot-melt extrusion technique in the preparation of HPC matrices for prolonged release," *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 52, pp. 77-85, 2014.
- [41] M. Fukuda, D. Miller, N. Peppas and J. McGinity, "Influence of sulfobutyl ether β -cyclodextrin (Captisol®) on the dissolution properties of a poorly soluble drug from extrudates prepared by hot-melt extrusion," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 350, pp. 188-196, 2008.
- [42] S. Jan, G. Khan, H. Khan, A. Rehman, K. Khan, S. Shan, K. Shan, A. Badshah and I. Hussain, "Release pattern of three nwe polymers in ketoprofen controlled-release tablets," *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 6, no. 9, pp. 601-607, 2012.
- [43] R. Yang, Y. Wnag, X. Zheng, J. Meng and X. Tang, "Preparation and Evaluation of Ketoprofen Hot-Melt Extruded Enteric and Sustained-Release Tablets," *Drug Development and Industrial Pharmacy*, vol. 34, pp. 83-89, 2008.
- [44] Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th Ed., Mc Graw Hill MEDical, 2011.
- [45] L. YU, G. Amidon, J. Polli, H. Zhao, M. Mehta, D. Conner, V. Shah, L. Lesko, M. Chen, V. Lee and A. Hussain, "Biopharmaceutics classification system: the scientific basis for biowaiver extensions," *Pharm Res*, vol. 19, no. 7, pp. 921-925, 2002.
- [46] Ministerio de Salud de Colombia, "ABECÉ de la guía de Biodisponibilidad (BD) y Bioequivalencia (BE)," 2015.
- [47] Food and Drug Administration - FDA, "Guidance for Industry Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms," Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Rockville, MD, 1997.
- [48] M. Noriega, L. Restrepo, M. Sanjuan, C. Salazar and C. Silva, "Dosage Form Incorporating an Amorphous Drug Solid Solution". United States Patent US 2016/0193151 A1, 7 July 2016.
- [49] M. Noriega, L. Restrepo, M. Sanjuan, C. Salazar and C. Silva, "Dosage Form Incorporating an Amorphous Drug Solid Solution". WIPO PCT Patent WO 2016/111725 A1, 14 July 2016.
- [50] L. Restrepo-Urbe, N. Ioannidis and M. d. P. Noriega, "Dissolution improvement of an active pharmaceutical ingredient in a polymer melt by hot melt extrusion," *Journal of Polymer Engineering*, vol. 39, no. 2, pp. 186-196, 2019.
- [51] BASF, "Technical Information Soluplus(R)," BASF Pharma Ingredients & Services, 2010.

- [52] J. Lu, k. Cuellar, N. I. Hammer, S. Jo, A. Gryczke, K. Kolter, N. Langley and M. A. Repka, "Solid-state characterization of Felodipine–Soluplusamorphous solid dispersions," *Drug Development and Industrial Pharmacy*, pp. 1-12, 2015.
- [53] P. Piccini, Y. Tian, A. McNaughton, J. Fraser, S. Brown, D. S. Jones, S. Li and G. P. Andrews, "Solubility parameter-based screening methods for early-stage formulation development of itraconazole amorphous solid dispersions," *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 68, pp. 705-720, 2016.
- [54] M. Dixit, P. Kulkarni and R. Veghela, "Effect of Different Crystallization Techniques on the Dissolution Behavior of Ketoprofen," *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, vol. 12, no. 3, pp. 317-322, 2013.
- [55] I. Shohin, J. Kulinich, G. Ramenskaya, B. Abrahamsson, S. Kopp, P. Lanqquith, J. Polli, V. Shah, D. Groot, D. Barends and J. Dressman, "Biowaiver monographs for immediate-release solid oral dosage forms: ketoprofen," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 101, no. 10, pp. 3593-3603, 2012.
- [56] P. Yadav, V. Kumar, U. Singh, H. Bhat and B. Mazumder, "Physicochemical characterization and in vitro dissolution studies of solid dispersions of ketoprofen with PVP K30 and d-mannitol," *Saudi Pharmaceutical Journal*, vol. 21, pp. 77-84, 2013.
- [57] W. Martindale, *The extra pharmacopoeia*, Londres: The Pharmaceutical Press, 1996.
- [58] M. L. Vueba, L. A. E. Batista de Carvalho, F. Veiga, J. J. Sousa and M. E. Pina, "Influence of cellulose ether polymers on ketoprofen release from hydrophilic matrix tablets," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 58, pp. 51-59, 2004.
- [59] I. Caruso, E. Frigerio, M. Fumagalli, C. Liverta, L. Moro and V. Tamassia, "Bioavailability study on a new slow-release formulation of ketoprofen," *Journal of International Medical Research*, vol. 10, pp. 229-233, 1982.
- [60] R. Rojas, Y. Linck, S. Cuffini, G. Monti and C. Giacomelli, "Structural and physicochemical aspects of drug release from layered double hydroxides and layered hydroxide salts," *Applied Clay Science*, Vols. 109-110, pp. 119-126, 2015.
- [61] D. Van Krevelen and K. Te Nijenhuis, *Properties of Polymers*. 4th ed., Slovenia: Elsevier, 2009.
- [62] T. Osswald and G. Menges, *Materials science of polymers for engineers*, Munich Vienna New York: Hanser Publishers, 1995.
- [63] B. Tsvetkova and L. Peikova, "HPLC determination of Ketoprofen in table dosage forms," *Trakia Journal of Sciences*, vol. 1, pp. 55-59, 2013.
- [64] M. Abolhasani and V. Karimkhani, "Chapter 21 Characterization of polymer blends with solid-state NMR Spectroscopy," in *Characterization of Polymer Blends: Miscibility, Morphology, and Interfaces*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, 2015.
- [65] A. Asano, K. Takegoshi and K. Hikichi, "Solid-State NMR Study of Miscibility and Phase-separation of polymer blends: polycarbonate/Poly(methyl methacrylate)," *Polymer Journal*, vol. 24, no. 6, pp. 555-562, 1992.
- [66] BASF The Chemical Company, "Suitability of Plasticizer Polymers for Hot Melt Extrusion," *ExAct Excipients & Actives for Pharma*, pp. 1-20, 2010.
- [67] S. Chan, Y. Chung, X. Chean and E. Tan, "The characterization and dissolution performance of spray dried solid dispersion of ketoprofen in hydrophilic carriers," *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 10, pp. 372-385, 2015.
- [68] V. Nagabaldi, R. Tadikonda and R. Jayaveera, "Enhancement of dissolution rate and micromeritics and poorly soluble drug ketoprofen by liquisolid technique," *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Science*, vol. 9, pp. 1-6, 2011.
- [69] L. Sambath, A. Muthu, M. Kumar, K. Phaneendra and Shalini, "Physicochemical characterization and in-vitro dissolution behavior of Gliclazide-Soluplus solid dispersions," *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, vol. 5, pp. 204-210, 2013.
- [70] R. Shamma and M. Basha, "Soluplus®: A novel polymeric solubilizer for optimization of Carvedilol solid dispersions: Formulation design and effect of method of preparation," *Powder Technology*, vol. 237, pp. 406-414, 2013.
- [71] I. Özgüney, D. Shuwisutkul and R. Bodmeier, "Development and characterization of extended release Kollidon(R) SR mini-matrices prepared by hot-melt extrusion," *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, vol. 73, pp. 140-145, 2009.
- [72] J. Sahoo, P. Murthy, S. Biswal and Manik, "Formulation of Sustained-Release Dosage Form of Verapamil Hydrochloride by Solid Dispersion Technique Using Eudragit RLPO or Kollidon®SR," *AAPS PharmSciTech*, vol. 10, no. 1, pp. 27-33, 2009.
- [73] N. Jelinska, "Poly (Vinyl Alcohol)/Poly (Vinyl Acetate) Blend Films," *Scientific Journal of Riga Technical University*, vol. 21, pp. 55-61, 2010.
- [74] D. T. Turner and A. Schwartz, "The glass transition temperature of poly(N-vinyl pyrrolidone) by differential scanning calorimetry," *Polymer*, vol. 26, pp. 757-762, 1985.
- [75] Polymerdatabase.com, "Poly(ethylene glycol)," Polymer Properties DataBase, 11 10 2015. [Online]. Available: <https://polymerdatabase.com/polymers/polyethyleneglycol.html>. [Accessed 27 08 2019].
- [76] F. Meeussen, E. Nies, H. Berghmans, S. Verbrugghe, E. Goethals and F. Du Prez, "Phase behaviour of poly(N-vinyl caprolactam) in water," *Polymer*, vol. 41, pp. 8597-8602, 2000.
- [77] M. M. Crowley, A. Fredersdorf, B. Schroeder, S. Kucera, S. Prodduturi, M. A. Repka and J. W. McGinity, "The influence of guaifenesin and ketoprofen on the properties of hot-melt extruded polyethylene oxide films," *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 22, pp. 409-418, 2004.
- [78] L. Restrepo-Urbe, N. Ioannidis and M. d. P. Noriega, "Dissolution improvement of an active pharmaceutical ingredient in a polymer melt by hot melt extrusion," *Journal of Polymer Engineering*, vol. 39, no. 2, pp. 186-196, 2019.

- [79] H. P. Grace, "Dispersion phenomena in high viscosity immiscible fluid systems and application of static mixers as dispersion devices in such systems," *Chemical Engineering Communications*, vol. 14, pp. 225-277, 1982.
- [80] D. Schachter, J. Xiong and G. Tirol, "Solid state NMR perspective of drug-polymer solid solutions: a model system based on poly(ethylene oxide)," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 281, pp. 89-101, 2004.
- [81] M. L. Vueba, M. E. Pina, F. Veigaa, J. J. Sousa and L. A. E. Batista de Carvalho, "Conformational study of ketoprofen by combined DFT calculations and Raman spectroscopy," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 307, pp. 56-65, 2006.
- [82] L. A. E. Batista de Carvalho, M. P. M. Marques and J. Tomkinson, "Drug-exciipient interactions in Ketoprofen: A vibrational Spectroscopy Study," *Biopolymers*, vol. 82, pp. 420-424, 2006.
- [83] J. Klinowski, "NMR of solids," *Encyclopedia of Spectroscopy and Spectrometry*, p. 1537-1544, 1999.
- [84] R. T. Berendt, D. M. Sperger, P. K. Isbester and E. J. Munson, "Solid-state NMR spectroscopy in pharmaceutical research and analysis," *Trends in Analytical Chemistry*, vol. 25, no. 10, pp. 977-984, 2006.
- [85] P. Conte, R. Spaccini and A. Piccolo, "State of the art of CPMAS ¹³C-NMR spectroscopy applied to natural organic matter," *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, vol. 44, pp. 215-223, 2004.
- [86] W. Kolodziejski and J. Klinowski, "Kinetic of Cross-Polarization in Solid State NMR: A Guide for Chemists," *Chemical Reviews*, vol. 102, pp. 613-628, 2002.
- [87] M. Davis, D. Egan, M. Kuhs, A. Albadarin, C. Griffin, J. Collins and G. Walker, "Amorphous solid dispersions of BCS class II drugs: A rational approach to solvent and polymer selection," *Chemical Engineering Research and Design*, vol. 110, pp. 192-199, 2016.
- [88] M. Davis, C. Potter, M. Mohammadpour, A. Albadarin and G. Walker, "Design of spray dried ternary solid dispersions comprising itraconazole, soluplus and HPMCP: Effect of constituent compositions," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 519, pp. 365-372, 2017.
- [89] C. Dick, J. Liggat and C. Snape, "Chapter 26 Thermal Degradation of Poly(vinyl acetate): A Solid-State ¹³C NMR Study," in *Fire and Polymers. Materials and Solutions for Hazard Prevention*, Washington, DC, American Chemical Society, 2001, pp. 334-343.
- [90] T. Watanabe, S. Hasegawa, N. Wakiyama, A. Kusai and M. Senna, "Comparison between polyvinylpyrrolidone and silica nanoparticles as carriers for indomethacin in a solid state dispersion," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 250, pp. 283-286, 2003.
- [91] Z. Gu, R. Zambrano and A. McDermott, "Hydrogen bonding of carboxyl groups in solid-state amino acids and peptides: comparison of carbon chemical shielding, infrared frequencies and structures," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 116, pp. 6368-6372, 1994.
- [92] I. N. Vázquez, J. R. Rodríguez-Núñez, V. Peña-Caballero, r. M. Ruvalcaba and J. M. Aceves-Hernandez, "Theoretical and experimental study of fenofibrate and simvastin," *Journal of Molecular Structure*, vol. 1149, pp. 683-693, 2017.
- [93] R. G. Alamri, K. Mohsin, A. Ahmad, M. Raish and F. K. Alanazi, "Development and validation of bioanalytical UHPLC-UV method for simultaneous analysis of unchanged fenofibrate and its metabolite fenofibric acid in rat plasma: Application to pharmacokinetics," *Saudi Pharmaceutical Journal*, vol. 25, pp. 128-135, 2017.
- [94] J. B. Ahn, D.-H. Kim, S.-E. Lee, Y.-C. Pyo and J.-S. Park, "Improvement of the dissolution rate and bioavailability of fenofibrate by the supercritical anti-solvent process," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 564, pp. 263-272, 2019.